Aus der Chirurgischen Universitätsklinik
(Vorsteher: Prof. Dr. M. Allgöwer)
Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. W. Hess

Manometrische und debimetrische Untersuchungen über die Wirkung einiger Spasmoanalgetica auf den Sphinkter Oddi des Menschen nach Cholezystectomie

(Propyxyphen, Oxyphenonium, Pentapiperidin, Promethazin, Pethidin, Cetobemidon, Methadon)

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde
vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

von

GUY PETER JENNY

von Basel

Juris Druck + Verlag Zürich
1968

1967

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik
(Vorsteher: Prof. Dr. M. Allgöwer)
Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. W. Hess

Manometrische und debimetrische Untersuchungen über die Wirkung einiger Spasmoanalgetica auf den Sphinkter Oddi des Menschen nach Cholezystectomie

(Propyxyphen, Oxyphenonium, Pentapiperidin, Promethazin, Pethidin, Cetobemidon, Methadon)

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde
vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

von

GUY PETER JENNY

von Basel

Juris Druck + Verlag Zürich
1968

Von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. W. Hess

Tag der Promotion: 21. Dezember 1967

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PROBLEMSTELLUNG

Die modernen Spasmolytica und Spasmoanalgetica sind zwar im Tierversuch eingehend untersucht und klinisch in breitem Umfang erprobt. Hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Gallenwege liegen im allgemeinen nicht viele Daten vor, die gewöhnlich am Hund erhoben sind. Direkte Messungen der Wirkung auf die Gallenwegsmuskulatur des Menschen sind nur vereinzelt bekannt. Wenn auch am Menschen im allgemeinen eine prinzipiell gleiche Wirkung wie im Tierversuch gefunden wurde, so bestehen in Bezug auf das Ausmass der Druckveränderungen in den Gallenwegen oft erhebliche Unterschiede zwischen Mensch und Tier. Die übliche Kennzeichnung als Spasmolytikum oder Spasmoanalgetikum erweckt den Eindruck, dass es sich um drucksenkende Medikamente handle; dies trifft jedoch keineswegs bei allen Medikamenten dieser Klassen zu.

Die vorliegende Arbeit stellt sich die Aufgabe, eine Anzahl moderner, als Spasmolytica oder Spasmoanalgetica bezeichneter Substanzen am cholezystektomierten Menschen auf ihre Wirkung auf den Sphinkter Oddi zu prüfen. Es wurden dabei 7 Substanzen untersucht:

1. Spasmolytica vom Estertyp:

Propoxyphen
Oxyphenonium
Pentapiperidin

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546022_0073

2. Antihistaminica vom Phenothiazintyp:

Promethazin

3. Synthetische Analgetica mit morphinähnlicher Wirkung:

Pethidin
Cetobemidon
Methadon

Die Wirkung dieser Substanzen auf den Sphinkter Oddi wurde durch Adometrie und Debimetrie geprüft.

MATERIAL UND METHODIK

Versuchspersonen:

Die Messungen wurden an 18 cholezystektomierten Patienten durchgeführt, bei welchen anlässlich der Operation ein dünner Polyvinyl-Katheter im Zystikusstumpf belassen wurde, dessen Spitze in den Choledochus reichte. Es wurden ausschliesslich Patienten verwendet, bei denen die peroperative Radiomanometrie vollständig normale Befunde am Hauptgallengang und am Sphinkter Oddi ergeben hatte: normale Passagedruckwerte, fehlende Dilatation des Choledochus, radiologisch normale Konfiguration der Papille, normale Papillenperistaltik bei der Bildschirmbeobachtung. Alle Fälle, welche Choledochussteine oder einen Verdacht auf Papillenveränderungen gezeigt hatten, wurden ausgeschieden. Die Messungen erfolgten zwischen dem 4. und 15. postoperativen Tag.

Das zur Messung verwendete Polyvinyl-Drain wurde durch eine Catgutligatur im Zystikusstumpf befestigt und durch eine separate Stichinzision durch die Bauchdecken nach aussen geleitet. Die Drains wurden im allgemeinen nicht vor dem 12. Tag entfernt. Komplikationen von seiten dieser Gallenwegsdrainage wurden nicht beobachtet.

Manometrie:

Die Manometrie wurde mit dem Perfusionsapparat nach Fourrès in der von Caroli angegebenen Technik durchgeführt (4,5). Diese Apparatur besteht aus einem einfachen Steigrohrmanometer von 50 cm Länge, das an einer Zentimeterskala montiert ist und dessen Nullpunkt auf die Höhe der Gallenwege (Mitte zwischen Xiphoid des Patienten und der Unterlage) eingestellt wurde. Das Steigrohr ist über ein y-förmiges Schaltstück durch Gummischläuche verbunden; 1. mit dem Gallenwegsdrain des Patienten und 2. mit einer 150 ml fassenden Glasampulle, welche an einem Schlitten seitlich an der Manometerskala befestigt ist und die dadurch auf eine beliebige Höhe eingestellt werden kann. Als Manometrierflüssigkeit diente körperwarme, sterile physiologische Kochsalzlösung. Diese Glasampulle enthält ein in die Flüssigkeit eintauchendes Steigrohr, mit dessen Hilfe am Aufperlen von Luftblasen jedes Abfliessen von Flüssigkeit erkannt werden kann.

Nachdem das ganze System mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt ist, wird die Flüssigkeitsampulle so eingestellt, dass ein Druck von 5 cm Wassersäule resultiert. Hierauf wird die Apparatur mit dem Gallenwegsdrain verbunden.

Nun wird die Glasampulle langsam, cm um cm, mit dem Schlitten nach oben geschoben, bis der Druck erreicht ist, bei welchem kontinuierlich Luftperlen aufzusteigen beginnen, also Flüssigkeit durch den Sphinkter Oddi abzufliessen beginnt. Dieser Druck wird als Passagedruck bezeichnet. Um konstante Versuchsbedingungen zu erhalten, wurde der Druck niemals schneller als 5 cm pro Minute gesteigert. Nach Feststellung des Passagedruckes wird die Verbindung zwischen der Flüssigkeitsampulle und dem Steigrohr durch Abklemmen des Schlauches unterbrochen; das Flüssigkeitsniveau im Steigrohr senkt sich darauf um 2-5 cm und bleibt auf demjenigen Druck stehen, welcher sich mit dem geschlossenen Sphinkter Oddi eben noch ins Gleichgewicht setzen kann: Diesen Druck bezeichnen wir als Residualdruck. Die Messung dieses zweiten Druckwertes dient vor allem der Kontrolle, ob es sich bei dem ersten gemessenen Druckwert tatsächlich um einen Passagedruck gehandelt hat; nur wenn sich ein 2-5 cm tieferliegender Residualdruck einstellt, ist man sicher, dass der gemessene Passagedruck tatsächlich einem Flüssigkeitsdurchtritt durch den Sphinkter Oddi entspricht. Während man die Passage der Papille bei der peroperativen Radiomanometrie auch röntgenologisch kontrollieren kann, verzichteten wir bei diesen postoperativen Untersuchungen mit Rücksicht auf die manchmal tonussteigernde Wirkung der Kontrastmittel und auf die Strahlenbelastung des Patienten auf gleichzeitige Röntgenkontrollen.

In jedem Versuch wurde zunächst der Residualdruck so lange alle 3 Minuten bestimmt, bis mehrere gleichlautende Werte gemessen werden konnten. Anschliessend wurde das zu prüfende Medikament injiziert und weiterhin

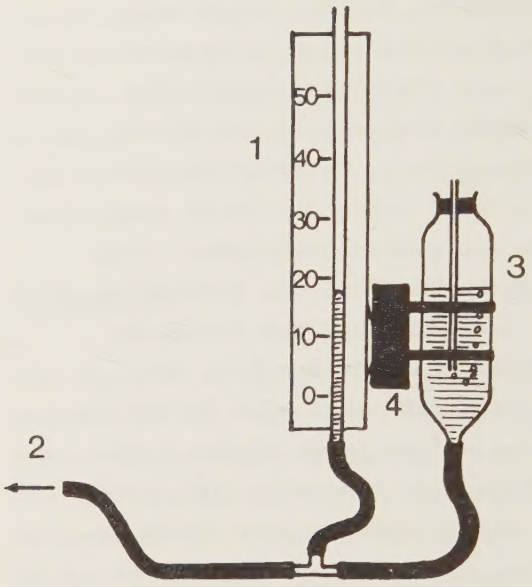


Abb. 1: Schema der Radiomanometrie-Apparatur nach Caroli:

1. Steigrohrmanometer mit Skala 1-50 cm
2. Schlauchverbindung zu den Gallenwegen
3. Flüssigkeitsampulle mit Eintauchrohr
4. Schlitten zum Verschieben der Flüssigkeitsampulle entlang der Skala

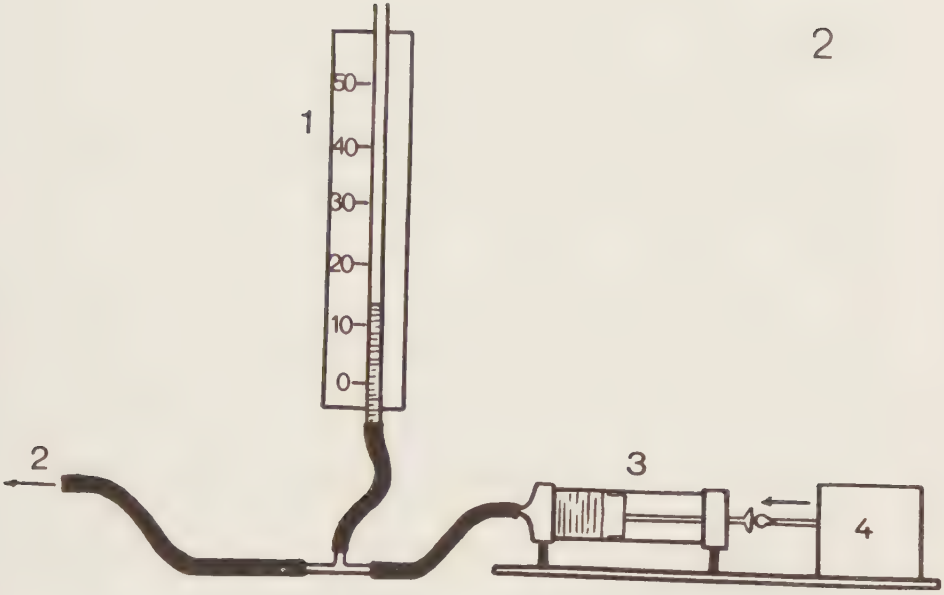


Abb. 2: Schema der Apparatur zur Debimetrie:

1. Steigrohrmanometer mit Skala 1-50 cm
2. Schlauchverbindung zu den Gallenwegen
3. Perfusionsspritze
4. Elektromotor (B. Braun)

der Passage- und Residualdruck alle 3 Minuten gemessen.

Debimetrie:

Es wurde eine eigene, von Hess angegebene Methodik der Debimetrie verwendet, bei welcher bei variablen Durchflussmengen der sich in den Gallenwegen einstellende Druck festgestellt wurde.

Dazu wurde das Gallenwegsdrain wiederum mit einem Steigrohrmanometer verbunden, dessen Nullpunkt auf die Höhe der Gallenwege eingestellt war. Die Flüssigkeitsampulle des Perfusionsapparates nach Fourrès wurde dabei jedoch ersetzt durch den Perfusionsapparat der Firma B. Braun. Dieser besteht aus einer 50 ml Spritze, deren Stempel durch einen Elektromotor vorgetrieben wird, wobei pro Minute Durchflussmengen zwischen 0,001 ml und 10 ml in die Gallenwege injiziert werden können. Es wurden die Gallendruckswerte gemessen, welche sich bei Durchflussmengen von 1,0 ml bis 18,0 ml einstellten.

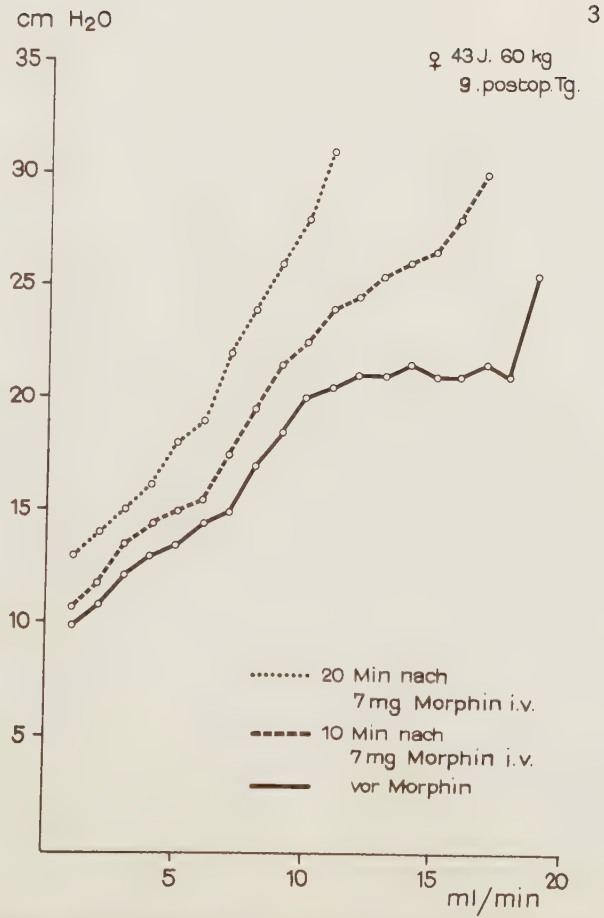
Normalerweise steigt der Gallenwegsdruck mit zunehmender Durchflussmenge und zwar bis zu einer Durchflussmenge von 10 ml/min, annähernd linear; zwischen 10 und 18 ml/min erfolgt der Druckanstieg langsamer, um bei noch höheren Durchflussmengen rasch anzusteigen. Der obere Grenzwert des normalen Gallenwegsdruckes, d.h. 15 cm Wassersäule, wird normalerweise bei Durchflussmengen zwischen 7 und 10 ml/min erreicht.

Wird die Peristaltik des Sphinkter Oddi medikamentös beeinflusst, so verläuft die Debimetriekurve steiler oder flacher. Wird eine Tonuserhöhung des Sphinkter Oddi induziert, so steigt die Kurve steiler an als in der Norm,

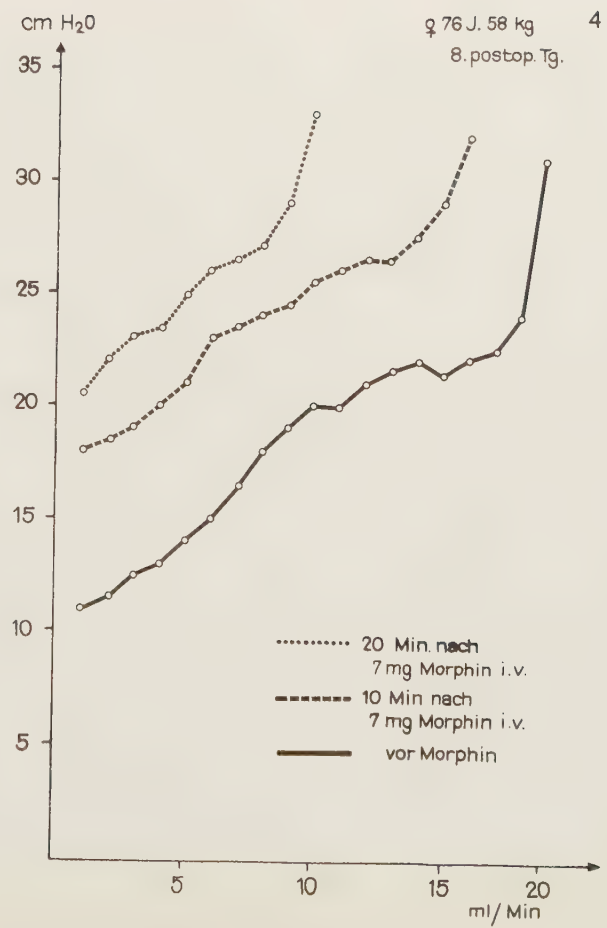
und die obere Grenze des physiologischen Gallenwegsdruckes wird schon bei einer Durchflussmenge von weniger als 7 ml/min überschritten. Wird eine Tonusverminderung induziert, so verläuft die Debimetriekurve flacher als in der Norm, und die obere Grenze des physiologischen Gallenwegsdruckes wird erst bei Durchflussmengen von mehr als 9 ml/min überschritten.

Der Vergleich, der bei unbeeinflusstem Sphinkterapparat erhaltenen Kurve mit derjenigen, die unter medikamentöser Einwirkung erhalten wurde, erlaubt eine Beurteilung der medikamentös induzierten Aenderung der Sphinktertätigkeit in qualitativer und quantitativer Hinsicht. In unseren Versuchen wurde eine Debimetriekurve alle 10 Min. nach Injektion des zu prüfenden Medikamentes aufgenommen.

Zur Verdeutlichung des Prinzipes der Debimetrie seien die Verhältnisse bei der wohlbekannten Tonuserhöhung des Sphinkter Oddi durch Morphin dargestellt (Abb. 3 und 4). Die unter Morphinwirkung erhaltenen Debimetriekurven verlaufen steiler und beginnen auf einem höheren Ausgangswert als die Debimetriekurve des unbeeinflussten Sphinkters.


cm H_2O
♀ 43 J. 60 kg
9. postop. Tg.
35
30
25
20
15
10
5
20 Min nach
7 mg Morphin i.v.
10 Min nach
7 mg Morphin i.v.
vor Morphin
5
10
15
20
ml/min

3


cm H_2O
♀ 76 J. 58 kg
8. postop. Tg.
35
30
25
20
15
10
5
20 Min. nach
7 mg Morphin i.v.
10 Min nach
7 mg Morphin i.v.
vor Morphin
5
10
15
20
ml/ Min

4

R E S U L T A T E

1. Propoxyphen

D-Propoxyphen (Algaphan®, ∧-D-4-Dimethylamino-1,2-Diphenyl-3-Methyl-2-Propionyloxy-Butan-Hydrochlorid) hat neben einem starken analgetischen Effekt vor allem eine spasmolytische Wirkung auf den Uterus (1,10,17) und die ableitenden Harnwege (15).

Die Wirkung auf den Sphinkter Oddi wurde in 19 Versuchen geprüft (Abb. 5-24).

Die Injektion von 75 mg Propoxyphen intravenös am unvorbereiteten Patienten (Abb. 5-12) ergibt regelmässig einen erheblichen Druckanstieg in den Gallenwegen. Wenn der Ausgangsdruck im Bereich der Normwerte (zwischen 10 und 15 cm Wassersäule) lag (Abb. 6,7,8,10,11), betrug der Druckanstieg zwischen 6 und 17 cm Wassersäule, im Durchschnitt 10,6 cm. Der höchste erreichte Passagedruckwert betrug 28 cm.

Lag der Ausgangsdruck im Bereich hypotoner Werte (unter 10 cm Wassersäule) (Abb. 8,9,12), so schwankte der Druckanstieg zwischen 4 und 9 cm, im Durchschnitt 5,7 cm.

Die Dauer des Druckanstieges bis zur Wiedererreichung des Ausgangswertes schwankte stark: zwischen 20 und 86 Min. im Durchschnitt 43 Min.

Bei der Debimetrie wurde ein Druck von 15 cm vor Propoxyphen bei einem Debit von 8 ml/min, 20 Min. nach Injektion von 75 mg Propoxyphen bei einem Debit von 4 ml/min erreicht.

Die Wirkung des Propoxyphens auf den Morphinspasmus des Sphinkter Oddi, hervorgerufen durch intravenöse Injektion von 7 mg Morphin, wurde in 6 Versuchen geprüft (Abb. 14-19). Wurde Propoxyphen innerhalb von 20 Min. nach Erreichung des maximalen Morphineffektes injiziert, so hatte man den Eindruck, dass der Abfall zur Norm verlangsamt werde (Abb. 14,16,18,19). Erfolgte die Injektion später (Abb. 15,17) so war dieser Effekt nicht erkennbar. Eine Steigerung des Druckes über den mit Morphin erreichten Wert hinaus war nur in zwei Versuchen und in geringem Ausmasse feststellbar (Abb. 18,19).

Die Wirkung von Propoxyphen auf den durch Atropin (0,5 mg i.v.) herabgesetzten Gallenwegsdruck wurde in 5 Versuchen gemessen. Die Drucksenkung durch Atropin ist bei normotonem Sphinkter geringfügig und bewegt sich in der Grössenordnung von 2-7 cm Wassersäule. Propoxyphen rief regelmässig eine Drucksteigerung hervor, welche zwischen 5 und 8 cm schwankte und im Durchschnitt 7 cm betrug. Die Propoxyphenwirkung auf den atropinisierten Sphinkter Oddi war demnach deutlich geringer als diejenige auf den unvorbehandelten Sphinkter (Abb. 19-23).

2. Oxyphenonium

Oxyphenoniumbromid (Antrenyl ®, Phenyl-Zyklohexyl-Oxy-Essigsäure-Diäthyl-Aminoäthyl-Ester-Brommethylat) hat eine parasympathikolytische Wirkung auf den Verdauungstrakt (18). Spasmolytische Effekte auf die Gallenwege des Menschen wurden vor allem bei röntgenologischen Untersuchungen festgestellt (14,21).

Oxyphenonium wurde in 5 Versuchen geprüft (Abb. 24-28).

Die Injektion von 2 mg Oxyphenonium intravenös am unvorbereiteten Patienten bewirkte regelmässig einen mässigen Druckabfall, der zwischen 4 und 7 cm Wassersäule schwankte; im Mittel betrug er 5,4 cm. Die Dauer der Drucksenkung schwankte zwischen 20 und 50 Min. und betrug im Durchschnitt 33 Min.

Eine nachfolgende Injektion von 0,5 mg Atropin intravenös (Abb. 27,28) bewirkte regelmässig eine weitere Drucksenkung. Diese weitere Drucksenkung war regelmässig grösser als die durch Atropin allein erreichte.

Die drucksteigernde Wirkung von 10 mg Morphin i.v. wurde durch vorherige Oxyphenoniumgabe nicht verhindert (Abb. 26).

Der durch 10 mg Morphin i.v. produzierte Druckanstieg wurde durch nachherige Injektion von Oxyphenonium nicht beeinflusst und der Abfall zur Norm nicht erkennbar beschleunigt (Abb. 27).

3. Pentapiperidin

Pentapiperidin (Lyspaphen ®, 2-Phenyl-3-Methyl-Piperidyl-(4)-Ester-Hydrogen-fumarat) greift wie Atropin an der neuromuskulären Schaltstelle und wie Papaverin auch direkt an der glatten Muskulatur an; daneben besteht eine Antihistaminwirkung. Klinisch ist seine Wirkung auf die Gallenwege nachgewiesen (2).

Pentapiperidin wurde in 5 Versuchen geprüft (Abb. 29-33).

Intravenöse Injektion von 6 mg Pentapiperidin bewirkte regelmässig eine wenn auch schwache Drucksenkung in den Gallenwegen. Der Druckabfall schwankte zwischen 4 und 7 cm und

betrug im Mittel 5,3 cm. Die Dauer der Drucksenkung schwankte zwischen 20 und 26 Min. und betrug im Mittel 23 Min.

Eine nachfolgende Injektion von 0,5 mg Atropin i.v. ergab keine zusätzliche Drucksenkung und verlängerte lediglich die Dauer bis zur Wiedererreichung der Ausgangswerte (Abb. 31).

Eine auf die Pentapiperidin-Injektion folgende Gabe von 10 mg Morphin i.v. unterbrach die Drucksenkung, und der induzierte Morphinspasmus war weder im Bezug auf seine Höhe, noch auf seine Dauer durch die vorherige Pentapiperidingabe zu beeinflussen (Abb. 32).

Eine durch 10 mg Morphin i.v. erzeugte Drucksteigerung in den Gallenwegen wurde durch nachfolgende Injektion von 6 mg Pentapiperidin i.v. nicht unterbrochen, und die Zeit bis zur Wiedererreichung der Ausgangswerte wurde nicht verkürzt (Abb. 33).

4. Promethazin

Promethazin (Phenergan ®, Dimethylamino-2-Propyl-(1)-N-Dibenzoparathiazin) ist ein synthetisches Antihistaminikum mit einer zentral sedativen und einer stark anticholinergischen Wirkung (6,8,16). Für das mit Promethazin chemisch verwandte Chlorpromazin ist eine deutliche drucksenkende Wirkung an den Gallenwegen experimentell nachgewiesen (9).

Promethazin wurde in 5 Versuchen geprüft (Abb. 34-38).

Die Injektion von 25 mg Promethazin intravenös am unvorbereiteten Patienten bewirkte regelmässig einen deutlichen Druckabfall, der zwischen 4 und 10 cm schwankte und im Mittel 28,2 cm betrug. Die Dauer der Drucksenkung schwankte zwischen 20 und 55 Min. und betrug im Mittel 41 Min.

Bei Drucksenkung durch Promethazin vermochte eine nachfolgende Injektion von 0,5 mg Atropin i.v. den Druck nicht mehr zusätzlich zu senken (Abb. 36).

Die durch Promethazin hervorgerufene Drucksenkung in den Gallenwegen wurde durch nachfolgende Injektion von 10 mg Morphin i.v. sofort unterbrochen, und der nachfolgende Morphinspasmus wurde weder in seinem Ausmass noch in seiner Dauer beeinflusst.

Die durch 10 mg Morphin i.v. hervorgerufene Drucksteigerung in den Gallenwegen wurde durch nachfolgende Injektion von Promethazin nicht unterbrochen und die Zeit bis zur Rückkehr zu den Ausgangswerten nicht verkürzt (Abb. 38).

5. Pethidin

Pethidin (Dolantin ®, N-(1)-Methyl-4-Phenyl-Piperidin-4-Karboxylsäure-Aethylester-Chlorid) hat eine starke zentrale analgetische Wirkung. Die bisherigen Untersuchungen in Bezug auf die Wirkung auf die Gallenwege zeigen widersprüchliche Ergebnisse (5,13).

Pethidin wurde in 8 Versuchen geprüft (Abb. 39-46).

Die Injektion von 75 mg Pethidin i.v. am unvorbereiteten Patienten ergab keine konstanten Resultate. Unter 7 Ver-

suchspersonen reagierten drei mit einem Anstieg des Gallenwegsdruckes, der zwischen 5 und 8 cm Wassersäule schwankte, während vier Versuchspersonen mit einem Abfall reagierten, der zwischen 4 und 5 cm schwankte. Auffällig war dabei die lange Wirkungsdauer, gleichgültig, ob ein Druckanstieg oder ein Druckabfall bewirkt wurde (Abb. 39-42, 44-46).

Wenn Pethidin einen Druckanstieg bewirkt, so wird dieser durch nachfolgende Injektion von 0,5 mg Atropin i.v. unterbrochen (Abb. 41,42). Wird der Gallenwegsdruck durch 0,5 mg Atropin i.v. gesenkt, so erfolgt durch nachfolgende Injektion von 75 mg Pethidin i.v. keine weitere Drucksenkung (Abb. 43). Bewirkt Pethidin eine Drucksenkung in den Gallenwegen, so wird diese durch nachfolgende Injektion von 7 mg Morphin i.v. sofort unterbrochen; der nachfolgende Morphinspasmus wird weder in seinem Ausmass noch in seiner Dauer durch die vorherige Pethidingabe beeinflusst (Abb. 44,45).

Bewirkt Pethidin einen Druckanstieg in den Gallenwegen, so wird dieser durch eine nachfolgende Injektion von 7 mg Morphin i.v. noch weiter gesteigert (Abb. 46).

6. Cetobemidon

Cetobemidon (Cliradon ®, 1-Methyl-4-(m-Hydroxy-Phenyl)-4-Propionyl-Piperidin-Hydrochlorid) ist ein zentral wirkendes Analgetikum vom Morphintyp.

Cetobemidon wurde in 3 Versuchen geprüft (Abb. 47-49). Am unvorbereiteten Patienten bewirkte die Injektion von 7,5 mg Cetobemidon i.v. regelmässig einen starken Druckanstieg in

den Gallenwegen, der zwischen 12 und 18 cm Wassersäule schwankte und im Durchschnitt 14,7 cm betrug. Er dauerte immer über 60 Min. und war damit länger als die durch Morphin erzeugte Drucksteigerung (12).

Durch nachfolgende Injektion von 0,5 mg Atropin i.v. konnte der Druckanstieg nicht unterbrochen werden (Abb. 48).

Wurde der Gallenwegsdruck durch 0,5 mg Atropin i.v. gesenkt, so erfolgte nach Injektion von 7,5 mg Cetobemidon i.v. der Druckanstieg in seinem Ausmass und in seiner Dauer unverändert (Abb. 49).

Wurde nach Druckanstieg durch Cetobemidon nachträglich 10 mg Morphin i.v. injiziert, so erfolgte eine geringfügige weitere Drucksteigerung (Abb. 50).

7. Methadon

Methadon (Heptanal ®, 6-Dimethyl-Amino-4,4-Diphenyl-3-Heptanon-Hydrochlorid) besitzt eine langanhaltende analgetische Wirkung. Seine Wirkung auf die Gallenwege ist bisher experimentell nicht untersucht.

Methadon wurde in 4 Versuchen geprüft (Abb. 51-55).

Am unvorbereiteten Patienten bewirkte die Injektion von 10 mg Methadon i.v. regelmässig einen starken Druckanstieg, der zwischen 9 und 13 cm schwankte und im Durchschnitt 10,8 cm betrug. Die Dauer des Druckanstieges schwankte zwischen 50 und 70 Min. mit einem Durchschnitt von 60 Min. (Abb. 51,52,54,55).

Der durch Methadon hervorgerufene Druckanstieg wurde durch nachträgliche Injektion von 0,5 mg Atropin i.v. regelmässig unterbrochen (Abb. 52,53).

Wurde der Druck in den Gallenwegen durch 0,5 mg Atropin i.v. gesenkt, so erfolgte nach Injektion von 10 mg Methadon gleichwohl ein beträchtlicher Druckanstieg, wenn auch in etwas geringerem Ausmass als am unvorbereiteten Patienten (Abb. 54).

Der durch Methadon hervorgerufene Druckanstieg in den Gallenwegen konnte durch nachträgliche Injektion von 10 mg Morphin i.v. noch erheblich gesteigert werden (Abb. 55).

Durch Debimetrie konnte die tonisierende Wirkung von Methadon auf den Sphinkter Oddi ebenfalls eindeutig nachgewiesen werden (Abb. 56). Der obere Grenzwert des normalen Gallenwegsdruckes von 15 cm wurde vor Methadon bei einer Durchflussmenge von 7 ml/min, 15 Min. nach Injektion von 10 mg Methadon i.v. bei einer Durchflussmenge von 2 ml/min erreicht. Ein Druckwert von 20 cm Wassersäule entsprach vor Methadon einer Durchflussmenge von 17 ml/min, nach Methadon einer Durchflussmenge von 6 ml/min.

Z U S A M M E N F A S S U N G

1. Propoxyphen steigert den Gallenwegsdruck regelmässig in starkem Ausmass. Seine Wirkung wird durch Atropin nicht blockiert. Die Stärke des Druckanstieges liegt nur wenig unter derjenigen durch Morphin und hält länger als diese an.

2. Oxyphenonium bewirkt regelmässig einen deutlichen Druckabfall in den Gallenwegen; die drucksenkende Wirkung ist geringer als diejenige von Atropin. Oxyphenonium verhindert nicht den durch Morphin induzierten Spasmus des Sphinkter Oddi.

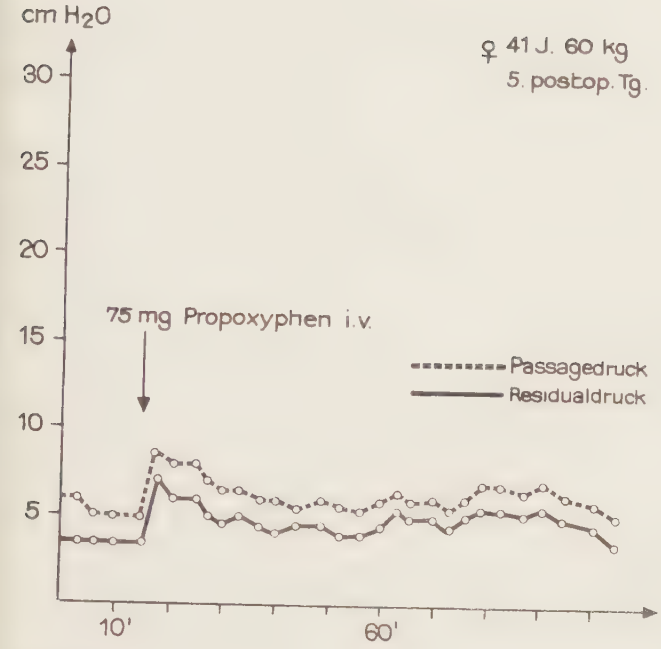
3. Pentapiperidin bewirkt eine mässige Drucksenkung in den Gallenwegen. Es verhindert den durch Morphin induzierten Spasmus des Sphinkter Oddi nicht.

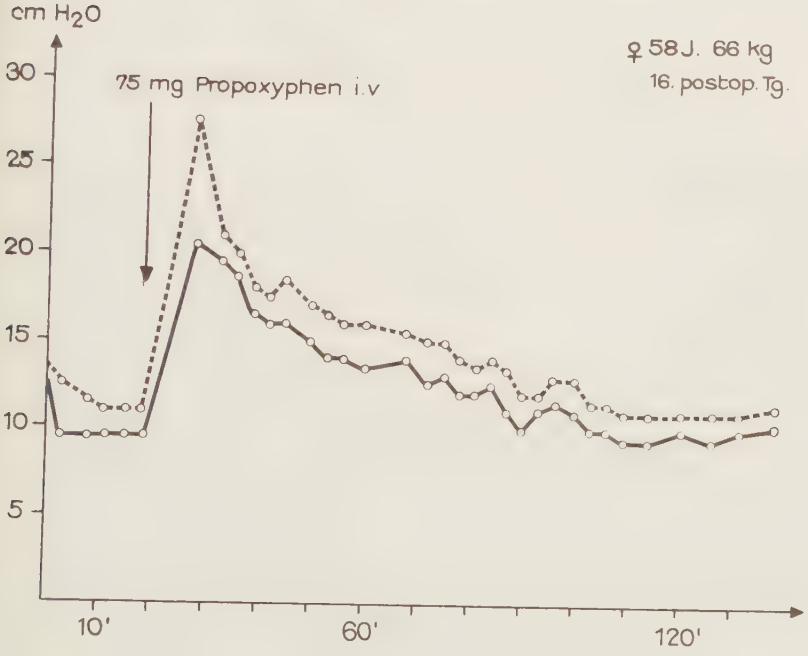
4. Promethazin hat eine deutlich senkende Wirkung auf den Gallenwegsdruck, die von Atropin nicht mehr verstärkt wird. Es verhindert den durch Morphin induzierten Spasmus des Sphinkter Oddi nicht.

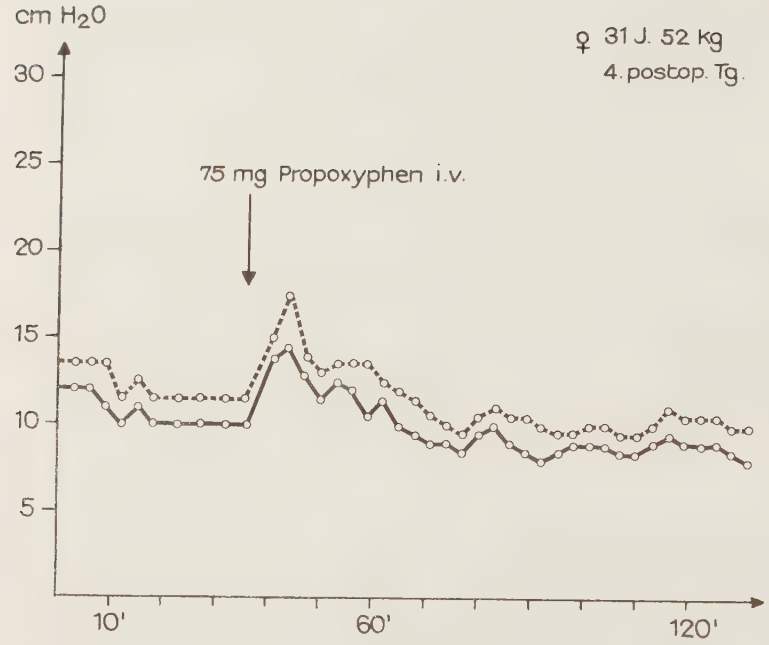
5. Pethidin ergibt inkonstante und nicht vorhersagbare Druckwirkungen an den Gallenwegen. Neben einem Druckabfall kann auch ein erheblicher Druckanstieg ausgelöst werden. Der Druckanstieg ist geringer als der durch Morphin induzierte, er wird durch Atropin nicht verhindert. Der durch Pethidin hervorgerufene Druckabfall verhindert den durch Morphin induzierten Sphinkterspasmus nicht.

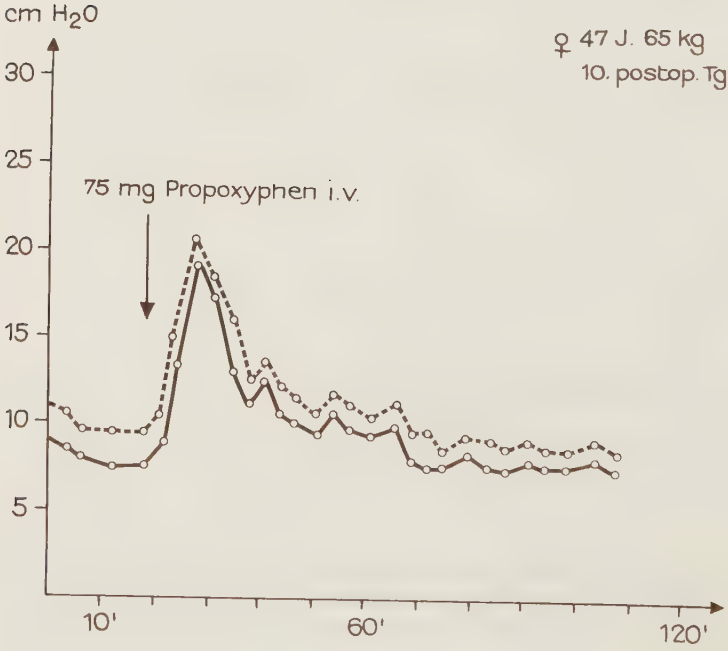
6. Cetobemidon verursacht regelmässig einen hochgradigen Druckanstieg in den Gallenwegen, der durch Morphin nur noch wenig gesteigert werden kann. Der Druckanstieg wird durch Atropin nicht verhindert.

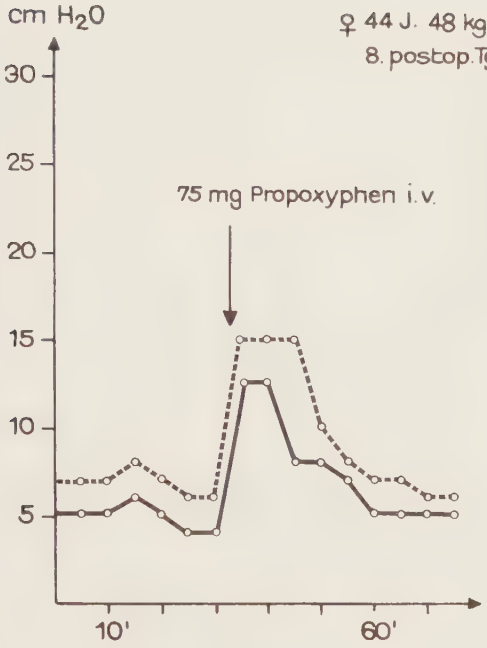
7. Methadon bewirkt einen mittelstarken Druckanstieg an den Gallenwegen, der durch Atropin nicht verhindert werden, jedoch durch nachträgliche Atropininjektion unterbrochen werden kann. Der Druckanstieg ist geringer als der durch Morphin induzierte, welches bei nachträglicher Injektion einen zusätzlichen Druckanstieg auslöst.


cm H_2O
♀ 41 J. 60 kg
5. postop. Tg.
5
30
25
20
15
10
5
75 mg Propoxyphen i.v.
Passagedruck
Residualdruck
10'
60'

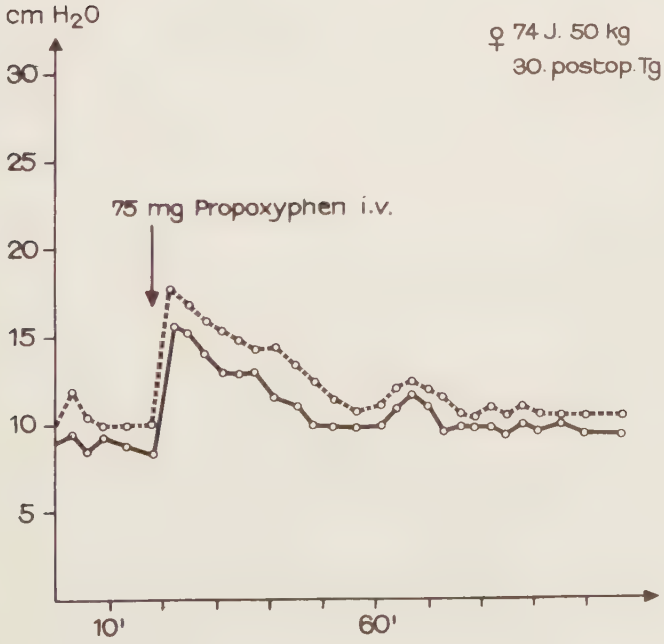

cm H_2O
♀ 58 J. 66 kg
16. postop. Tg.
6
30
25
20
15
10
5
75 mg Propoxyphen i.v
10'
60'
120'


cm H_2O
♀ 31 J. 52 kg
4. postop. Tg.
7
30
25
20
15
10
5
75 mg Propoxyphen i.v.
10'
60'
120'

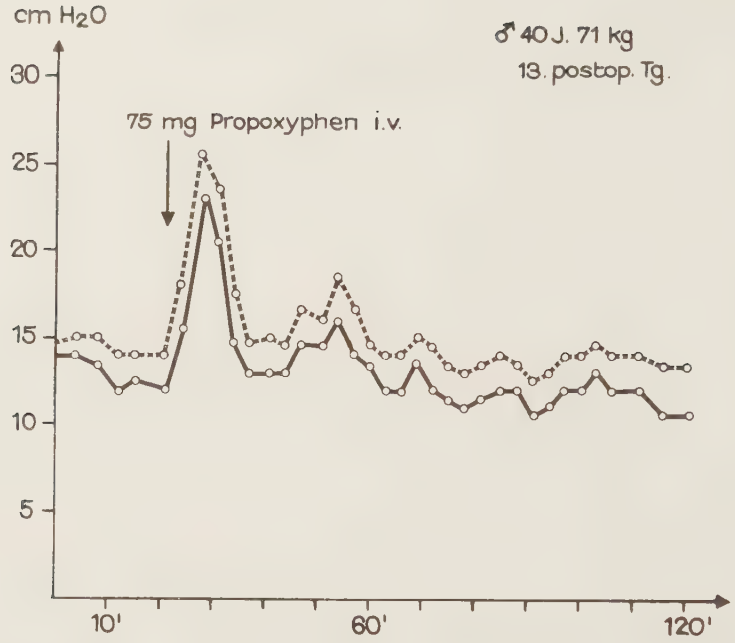

cm H_2O
♀ 47 J. 65 kg
10. postop. Tg.
8
30
25
20
15
10
5
75 mg Propoxyphen i.v.
10'
60'
120'


cm H_2O
♀ 44 J. 48 kg
8. postop. Tg.
30
25
75 mg Propoxyphen i.v.
20
15
10
5
10'
60'

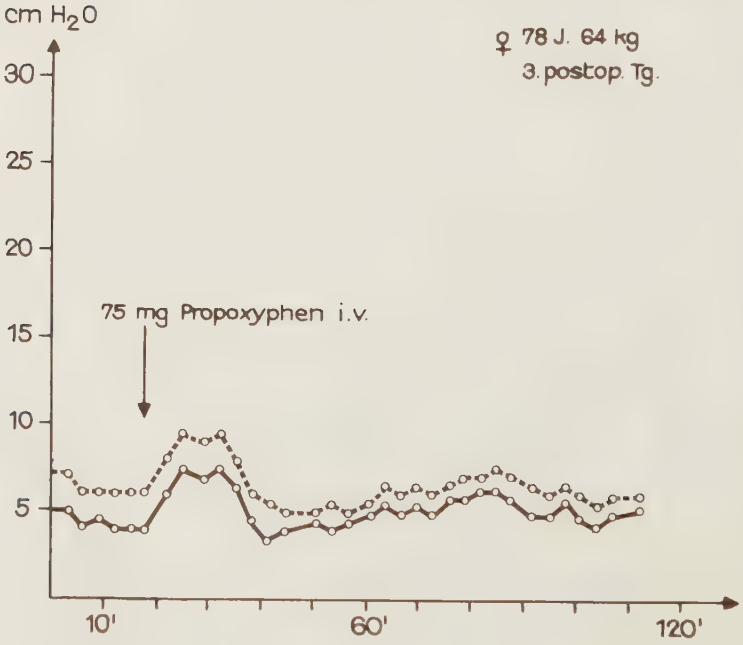
9


cm H_2O
♀ 74 J. 50 kg
30. postop. Tg.
30
25
75 mg Propoxyphen i.v.
20
15
10
5
10'
60'

10

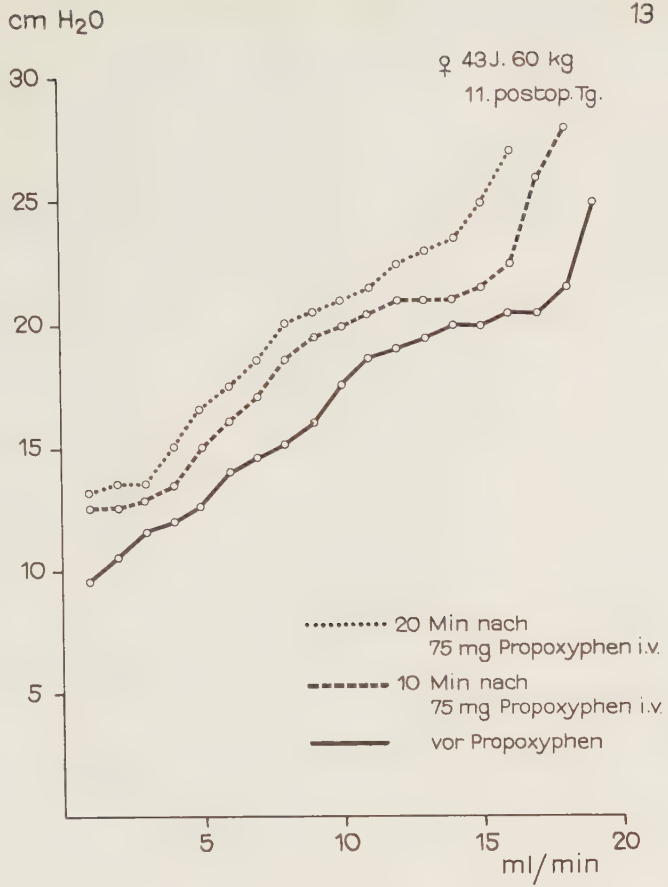

cm H_2O
♂ 40 J. 71 kg
13. postop. Tg.
75 mg Propoxyphen i.v.
30
25
20
15
10
5
10'
60'
120'

11

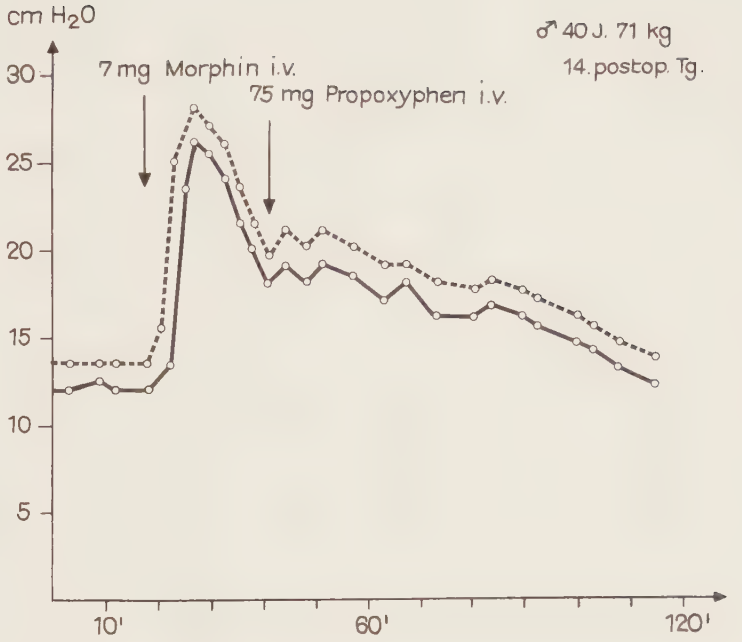

cm H_2O
♀ 78 J. 64 kg
3. postop. Tg.
75 mg Propoxyphen i.v.
30
25
20
15
10
5
10'
60'
120'

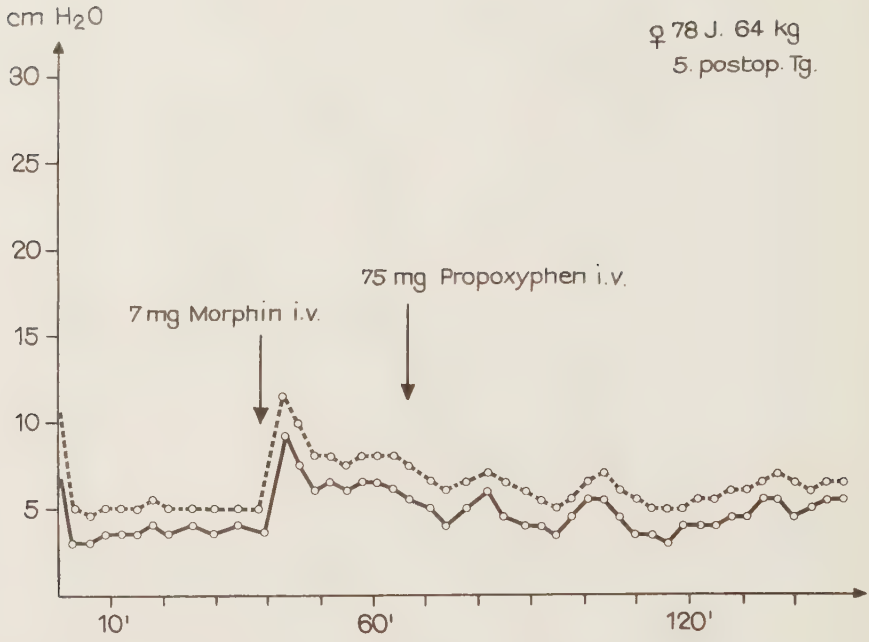
12

13

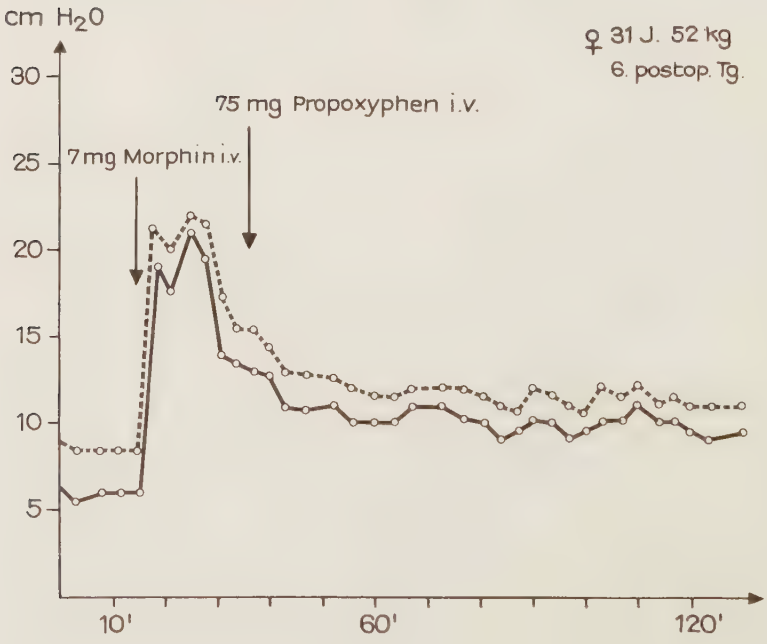

cm H_2O
♀ 43 J. 60 kg
11. postop. Tg.
30
25
20
15
10
5
20 Min nach
75 mg Propoxyphen i.v.
10 Min nach
75 mg Propoxyphen i.v.
vor Propoxyphen
5
10
15
20
ml/min

14

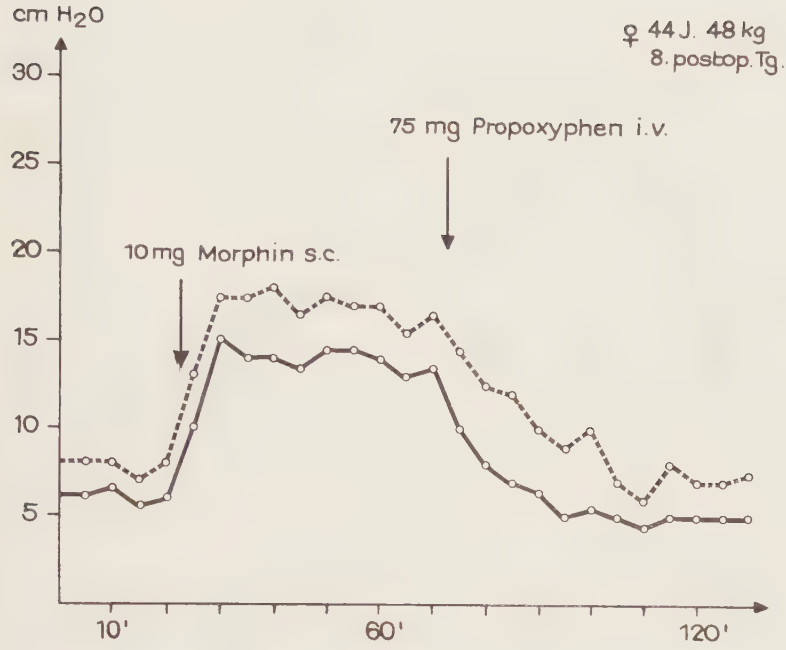

cm H_2O
♂ 40 J. 71 kg
14. postop. Tg.
7 mg Morphin i.v.
75 mg Propoxyphen i.v.
30
25
20
15
10
5
10'
60'
120'


cm H_2O
♀ 78 J. 64 kg
5. postop. Tg.
30
25
20
15
10
5
7 mg Morphin i.v.
75 mg Propoxyphen i.v.
10'
60'
120'

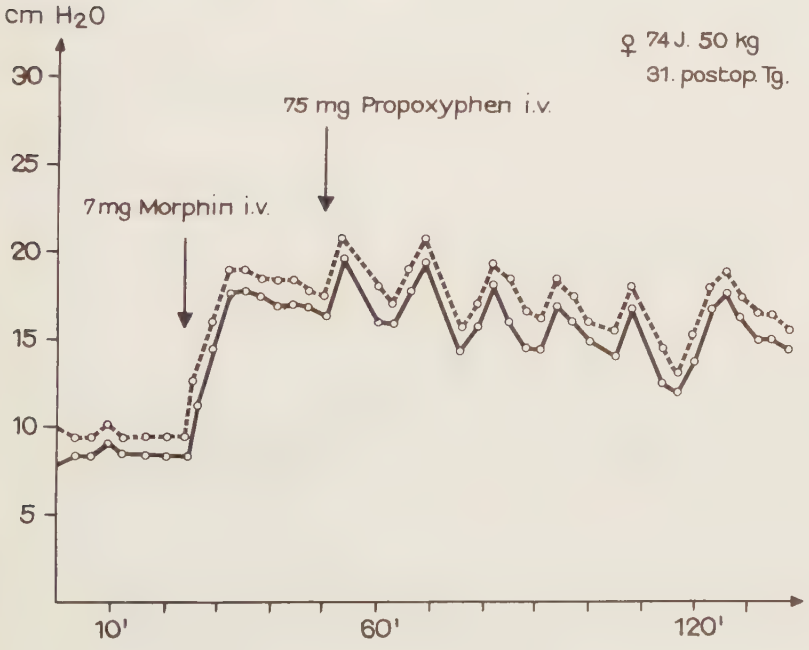
15


cm H_2O
♀ 31 J. 52 kg
6. postop. Tg.
30
25
20
15
10
5
75 mg Propoxyphen i.v.
7 mg Morphin i.v.
10'
60'
120'

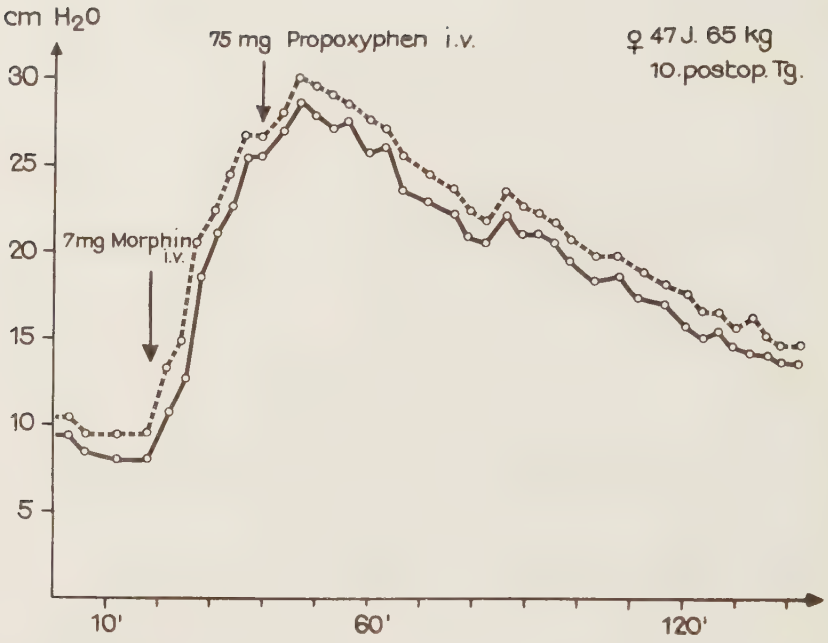
16


cm H_2O
♀ 44 J. 48 kg
8. postop. Tg.
75 mg Propoxyphen i.v.
10 mg Morphin s.c.
30
25
20
15
10
5
10'
60'
120'

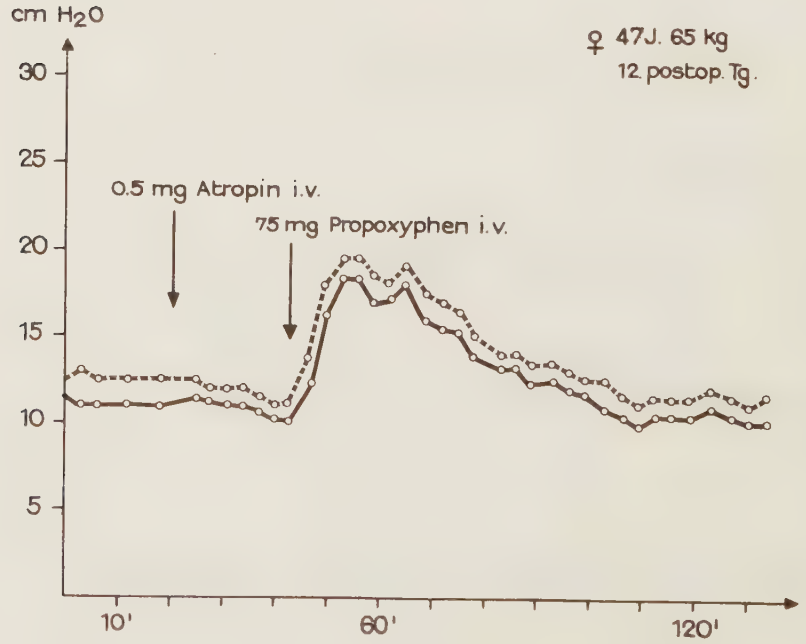
17


cm H_2O
♀ 74 J. 50 kg
31. postop. Tg.
75 mg Propoxyphen i.v.
7 mg Morphin i.v.
30
25
20
15
10
5
10'
60'
120'

18

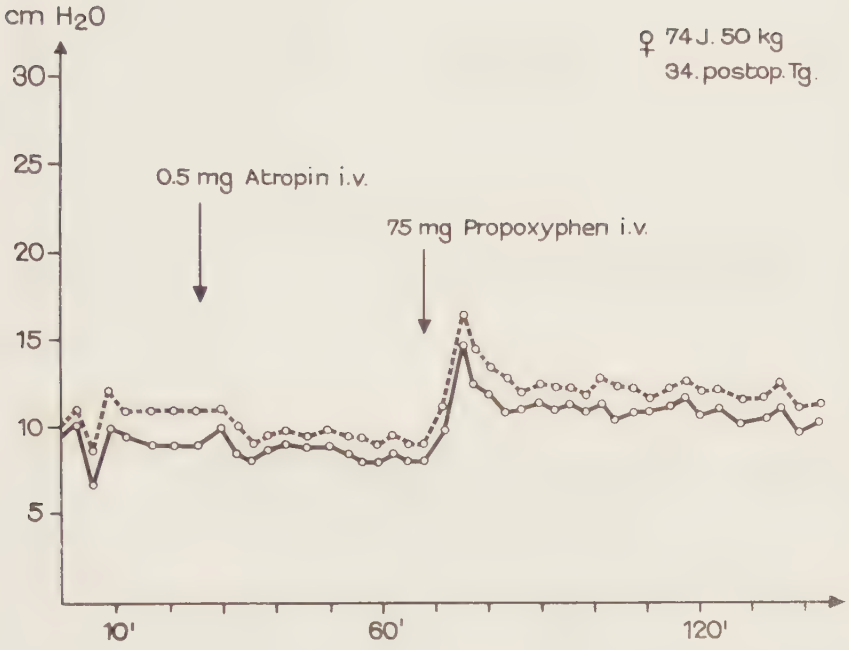

cm H_2O
75 mg Propoxyphen i.v.
♀ 47 J. 65 kg
10. postop. Tg.
7mg Morphine i.v.
30
25
20
15
10
5
10'
60'
120'

19a

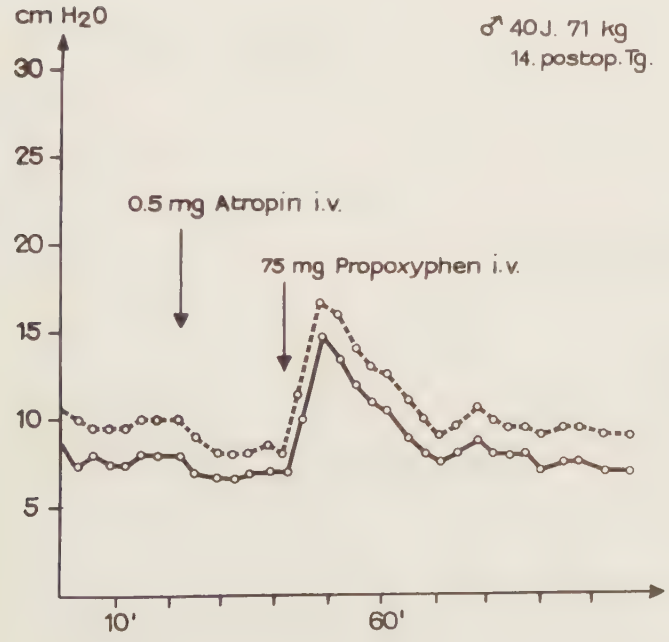

cm H_2O
♀ 47 J. 65 kg
12. postop. Tg.
0.5 mg Atropin i.v.
75 mg Propoxyphen i.v.
30
25
20
15
10
5
10'
60'
120'

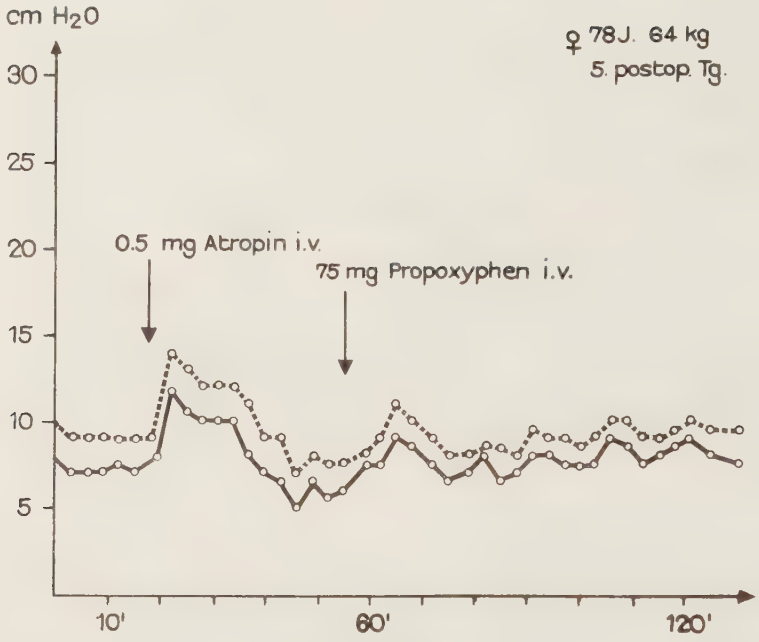
19 b

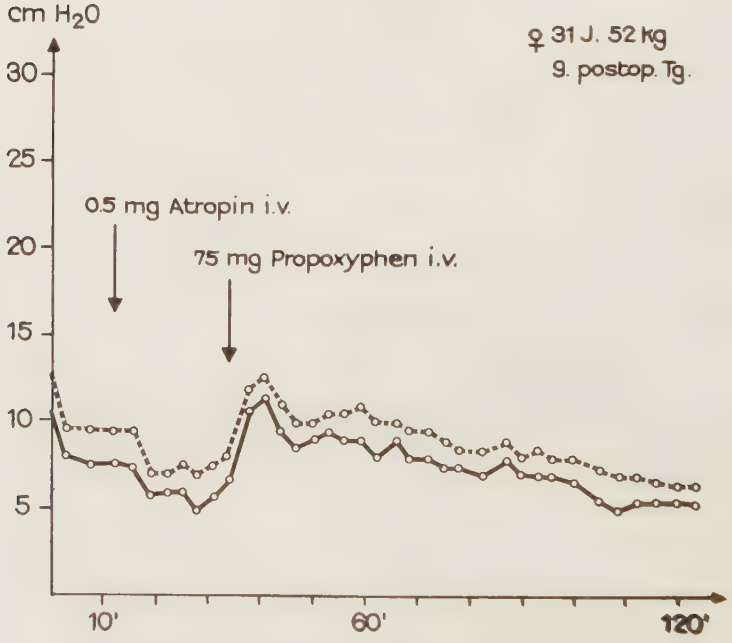
20

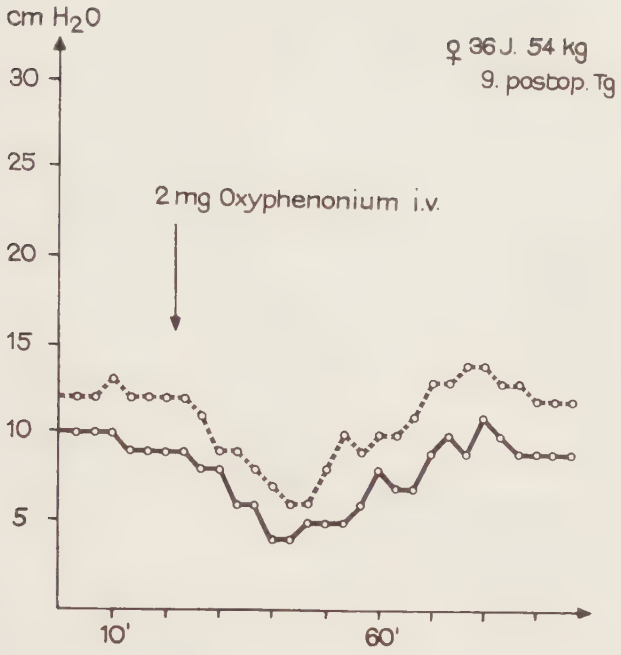

cm H_2O
♀ 74 J. 50 kg
34. postop. Tg.
30
25
20
15
10
5
0.5 mg Atropin i.v.
75 mg Propoxyphen i.v.
10'
60'
120'

21

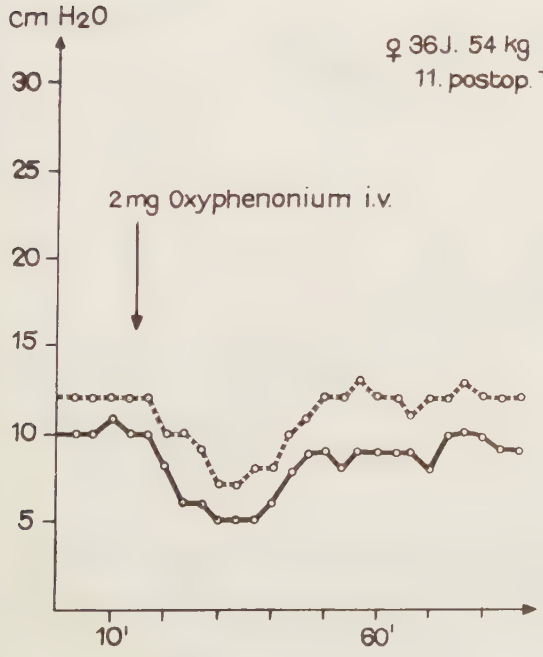

cm H_2O
♂ 40 J. 71 kg
14. postop. Tg.
30
25
20
15
10
5
0.5 mg Atropin i.v.
75 mg Propoxyphen i.v.
10'
60'


cm H_2O
♀ 78 J. 64 kg
5. postop. Tg.
30
25
20
15
10
5
0.5 mg Atropin i.v.
75 mg Propoxyphen i.v.
10'
60'
120'

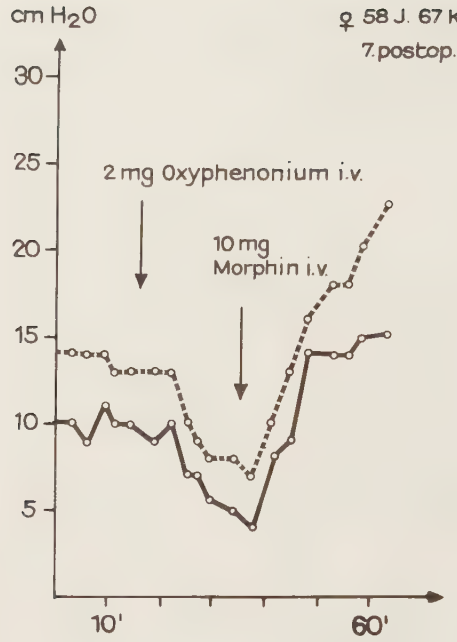

cm H_2O
♀ 31 J. 52 kg
9. postop. Tg.
30
25
20
15
10
5
0.5 mg Atropin i.v.
75 mg Propoxyphen i.v.
10'
60'
120'

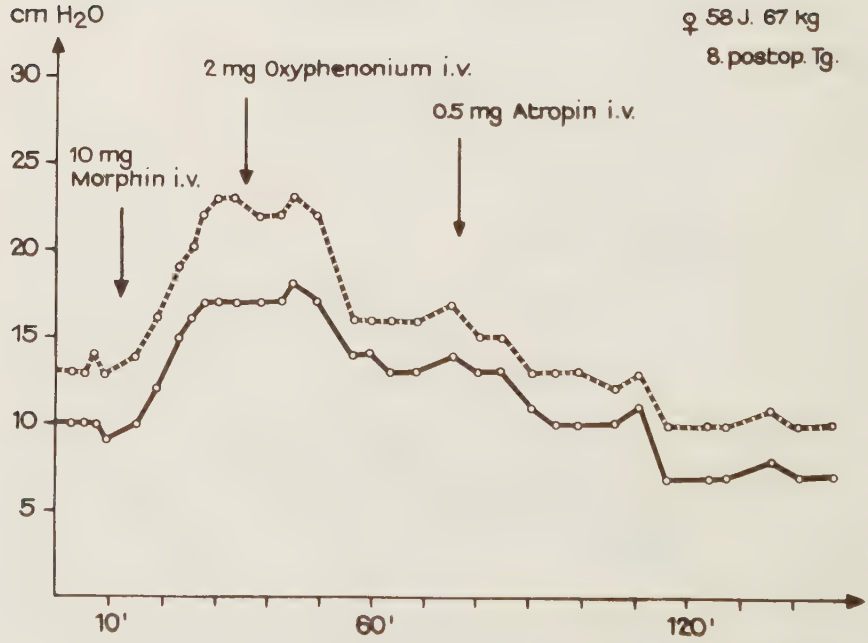

cm H_2O
♀ 36 J. 54 kg
9. postop. Tg
30
25
2 mg Oxyphenonium i.v.
20
15
10
5
10'
60'

24

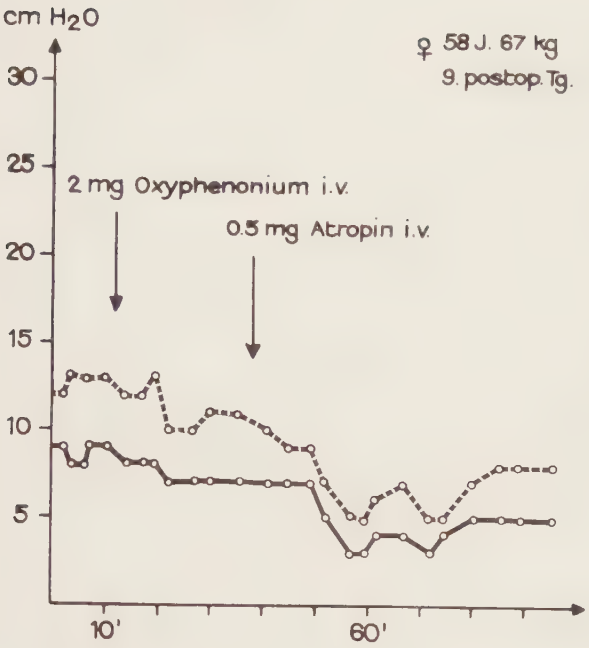

cm H_2O
♀ 36 J. 54 kg
11. postop. Tg.
30
25
2 mg Oxyphenonium i.v.
20
15
10
5
10'
60'

25

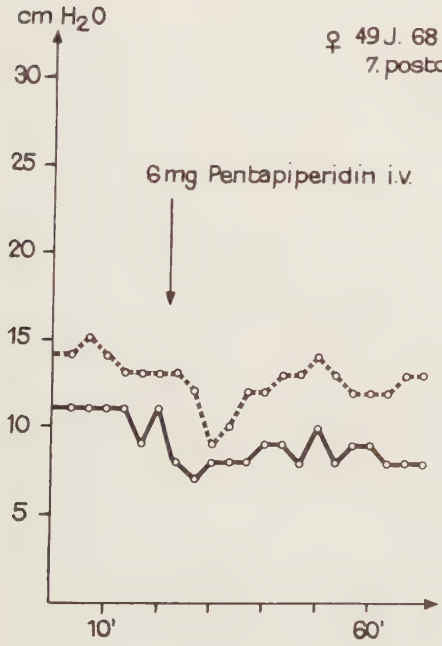

cm H_2O
♀ 58 J. 67 kg
7. postop. Tg.
30
25
20
15
10
5
2 mg Oxyphenonium i.v.
10 mg
Morphin i.v.
10'
60'


cm H_2O
♀ 58 J. 67 kg
8. postop. Tg.
30
25
20
15
10
5
2 mg Oxyphenonium i.v.
0.5 mg Atropin i.v.
10 mg
Morphin i.v.
10'
60'
120'

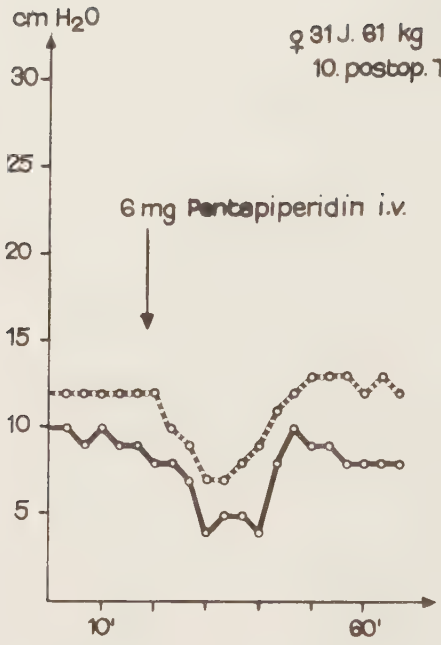
28


cm H_2O
♀ 58 J. 67 kg
9. postop. Tg.
30
25
2 mg Oxyphenonium i.v.
0.5 mg Atropin i.v.
20
15
10
5
10'
60'

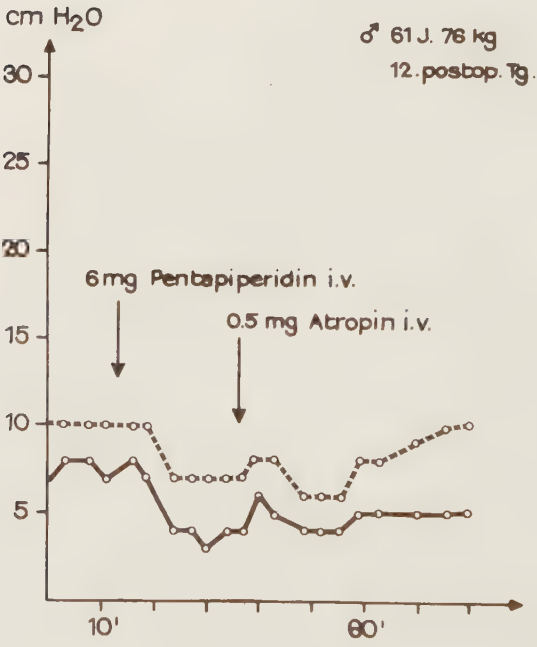
29


cm H_2O
♀ 49 J. 68 kg
7. postop. Tg.
30
25
6 mg Pentapiperidin i.v.
20
15
10
5
10'
60'

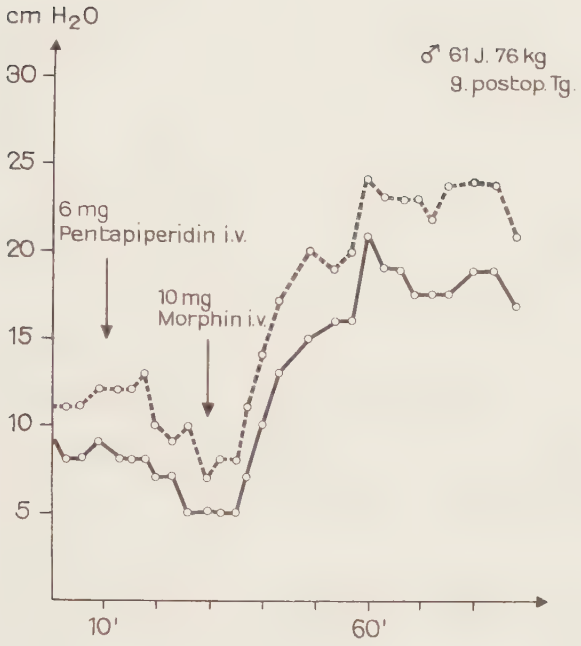
30


cm H_2O
♀ 31 J. 61 kg
10. postop. Tg.
6 mg Pentapiperidin i.v.
30
25
20
15
10
5
10'
60'

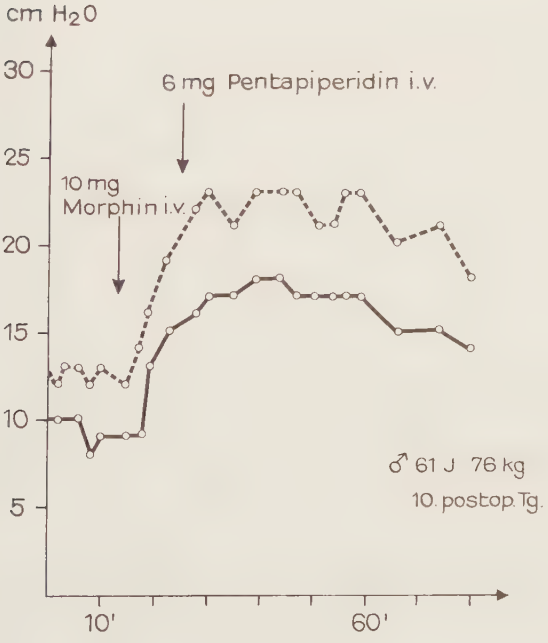
31


cm H_2O
♂ 61 J. 76 kg
12. postop. Tg.
6 mg Pentapiperidin i.v.
0.5 mg Atropin i.v.
30
25
20
15
10
5
10'
60'

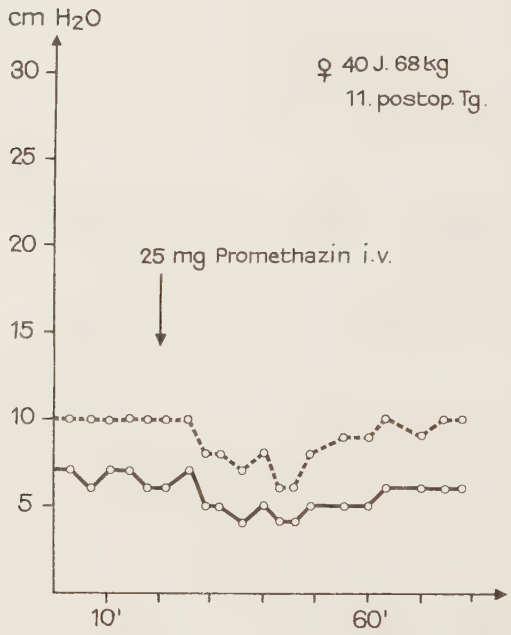
32


cm H_2O
30
25
20
15
10
5
♂ 61 J. 76 kg
9. postop. Tg.
6 mg
Pentapiperidin i.v.
10 mg
Morphin i.v.
10'
60'

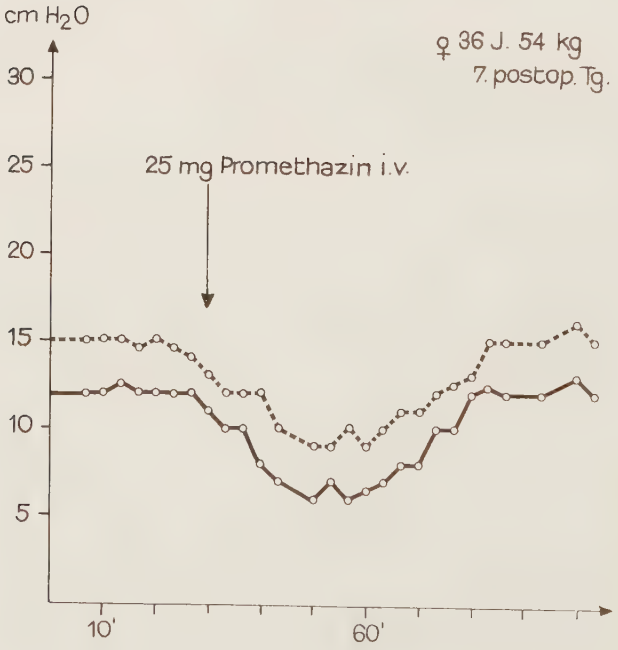
33


cm H_2O
30
25
20
15
10
5
6 mg Pentapiperidin i.v.
10 mg
Morphin i.v.
♂ 61 J 76 kg
10. postop. Tg.
10'
60'

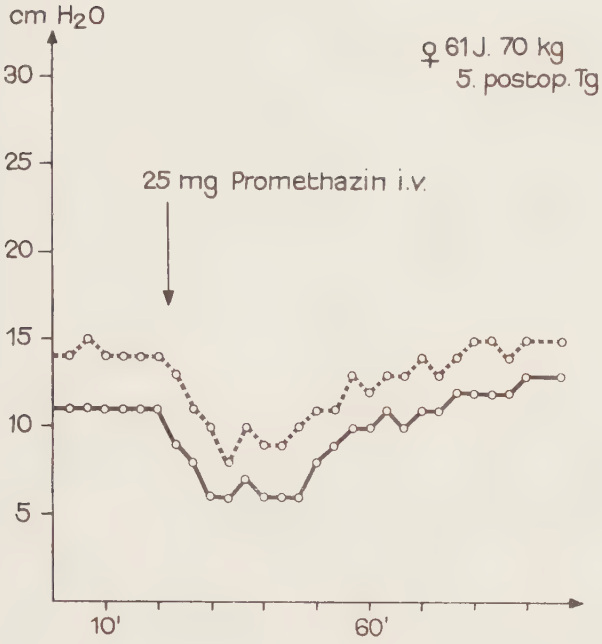
34


cm H_2O
30
25
20
15
10
5
♀ 40 J. 68 kg
11. postop. Tg.
25 mg Promethazin i.v.
10'
60'

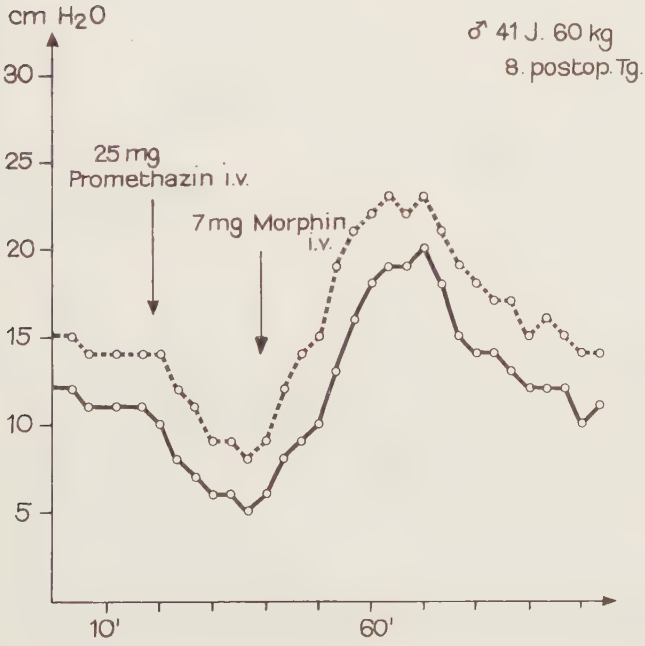
35


cm H_2O
30
25
20
15
10
5
♀ 36 J. 54 kg
7. postop. Tg.
25 mg Promethazin i.v.
10'
60'

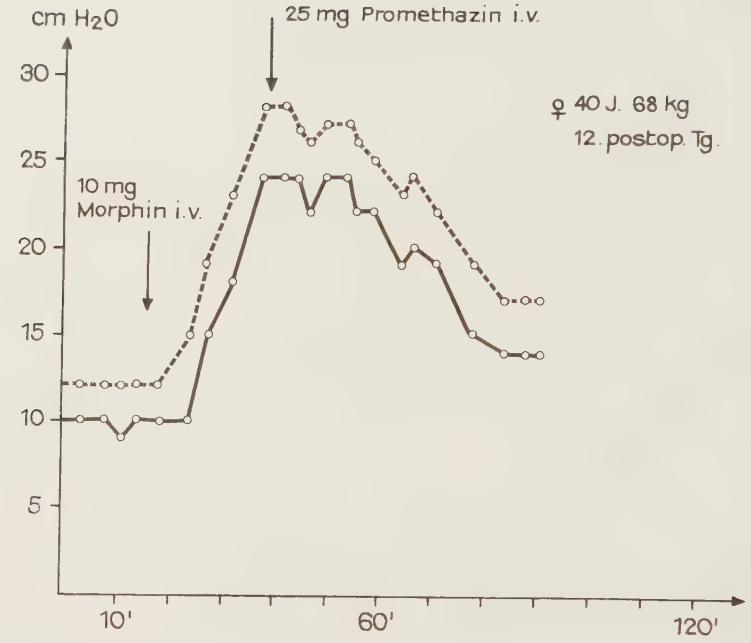
36


cm H_2O
♀ 61 J. 70 kg
5. postop. Tg
30
25
20
15
10
5
25 mg Promethazin i.v.
10'
60'

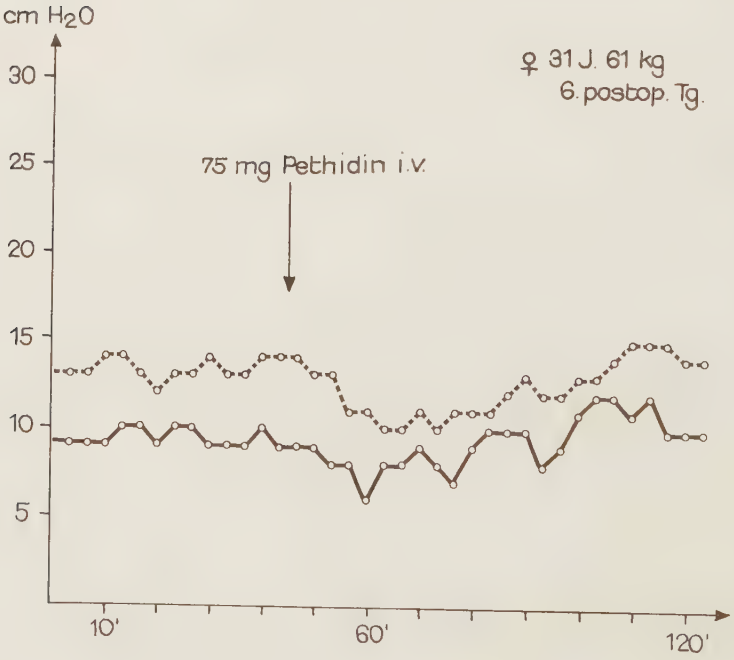
37


cm H_2O
♂ 41 J. 60 kg
8. postop. Tg.
30
25
20
15
10
5
25 mg
Promethazin i.v.
7 mg Morphin
i.v.
10'
60'

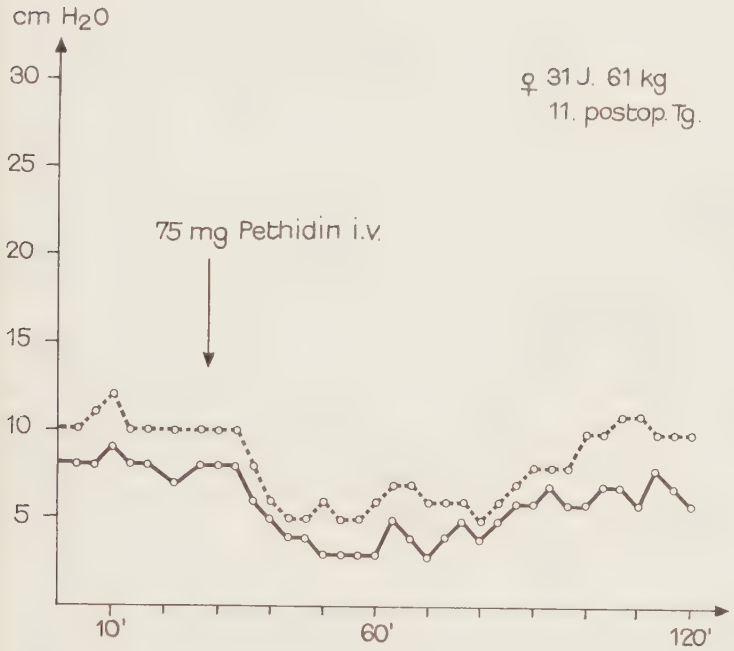
38


cm H_2O
25 mg Promethazin i.v.
♀ 40 J. 68 kg
12. postop. Tg.
10 mg
Morphin i.v.
30
25
20
15
10
5
10'
60'
120'

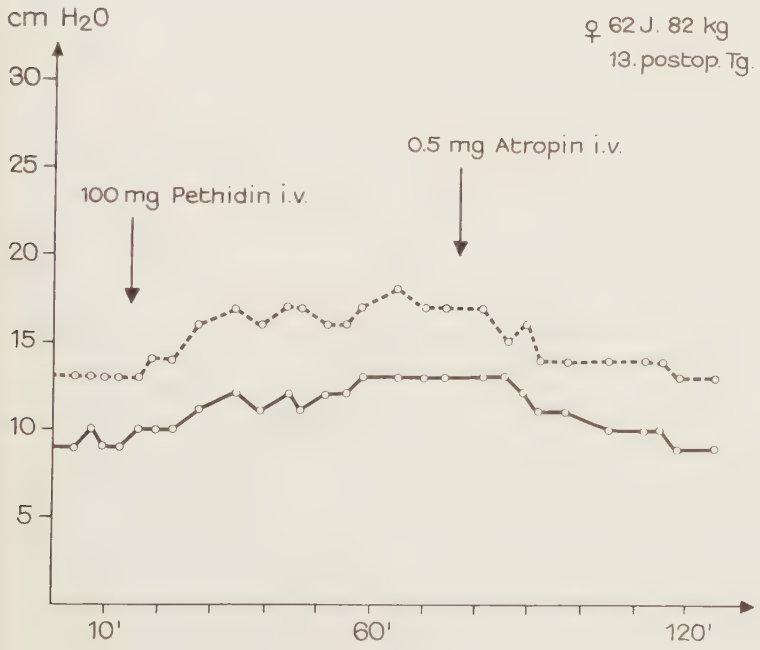
39


cm H_2O
♀ 31 J. 61 kg
6. postop. Tg.
75 mg Pethidin i.v.
30
25
20
15
10
5
10'
60'
120'

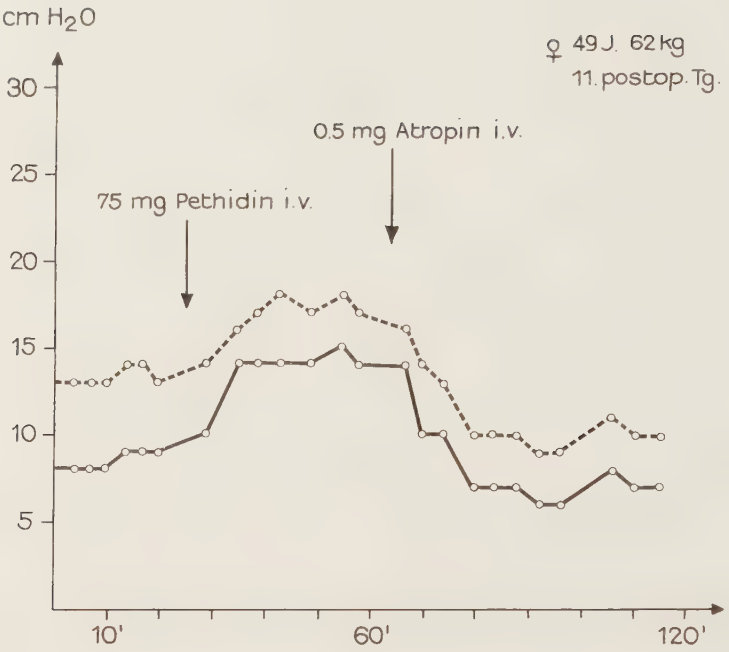
40


cm H_2O
30
25
20
15
10
5
♀ 31 J. 61 kg
11. postop. Tg.
75 mg Pethidin i.v.
10'
60'
120'

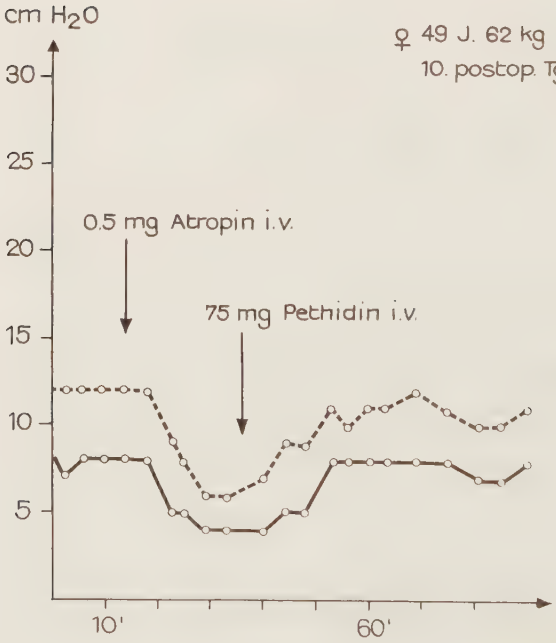
41


cm H_2O
30
25
20
15
10
5
♀ 62 J. 82 kg
13. postop. Tg.
0.5 mg Atropin i.v.
100 mg Pethidin i.v.
10'
60'
120'

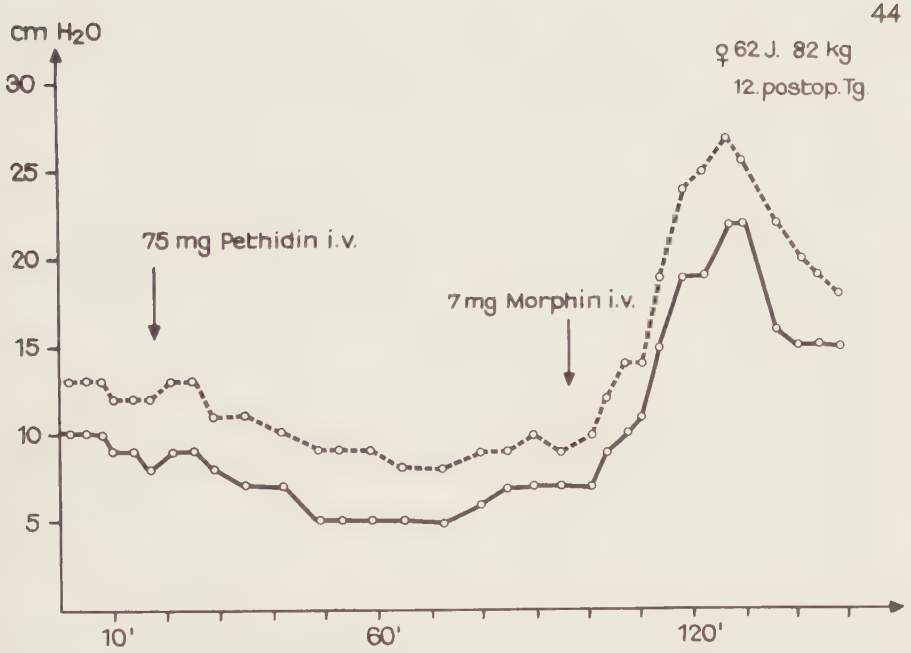
42


cm H_2O
♀ 49 J. 62 kg
11. postop. Tg.
30
25
20
15
10
5
0.5 mg Atropin i.v.
75 mg Pethidin i.v.
10'
60'
120'

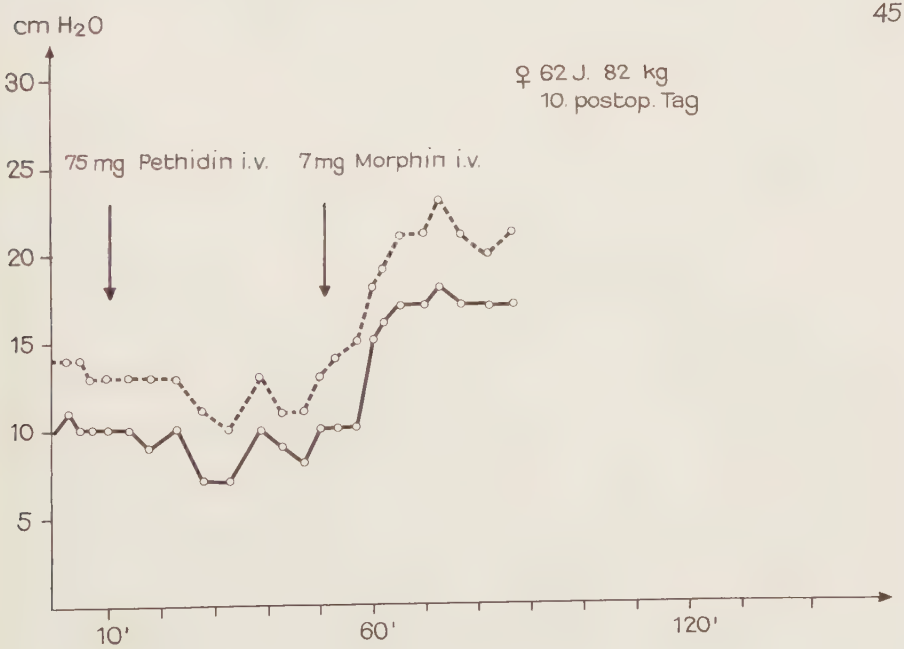
43


cm H_2O
♀ 49 J. 62 kg
10. postop. Tg.
30
25
20
15
10
5
0.5 mg Atropin i.v.
75 mg Pethidin i.v.
10'
60'

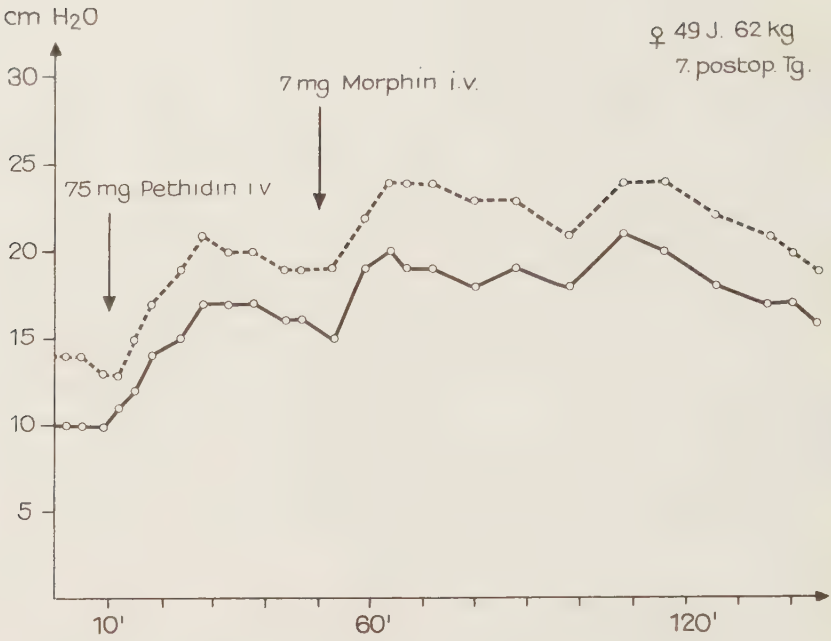
44


cm H_2O
30
25
20
15
10
5
♀ 62 J. 82 kg
12. postop. Tg.
75 mg Pethidin i.v.
7 mg Morphin i.v.
10'
60'
120'

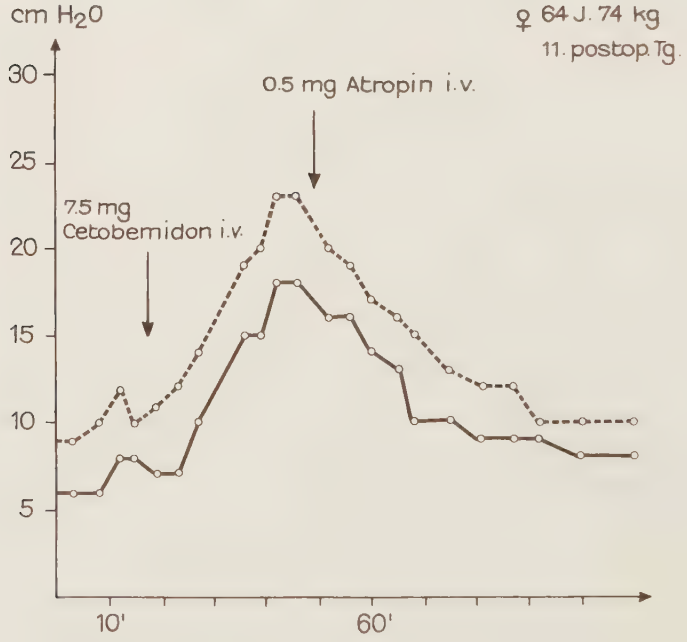
45

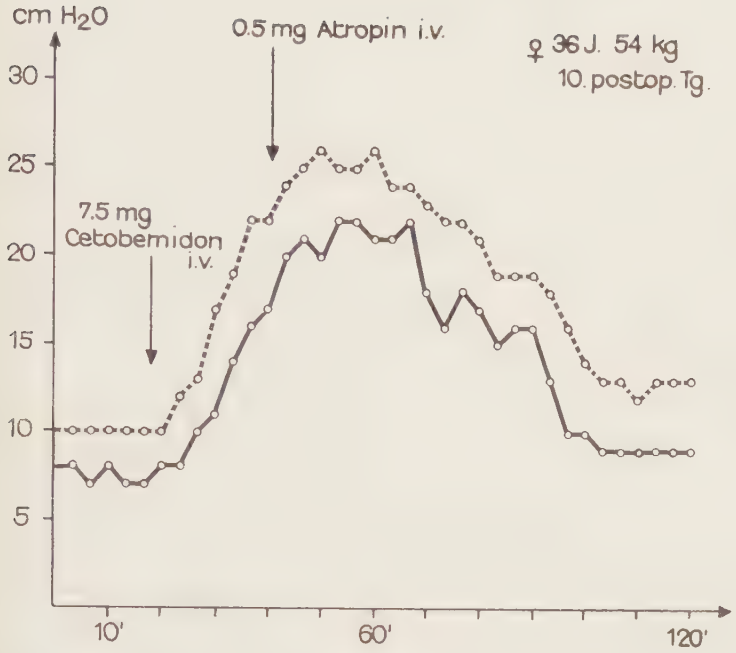

cm H_2O
30
25
20
15
10
5
♀ 62 J. 82 kg
10. postop. Tag
75 mg Pethidin i.v.
7 mg Morphin i.v.
10'
60'
120'

46

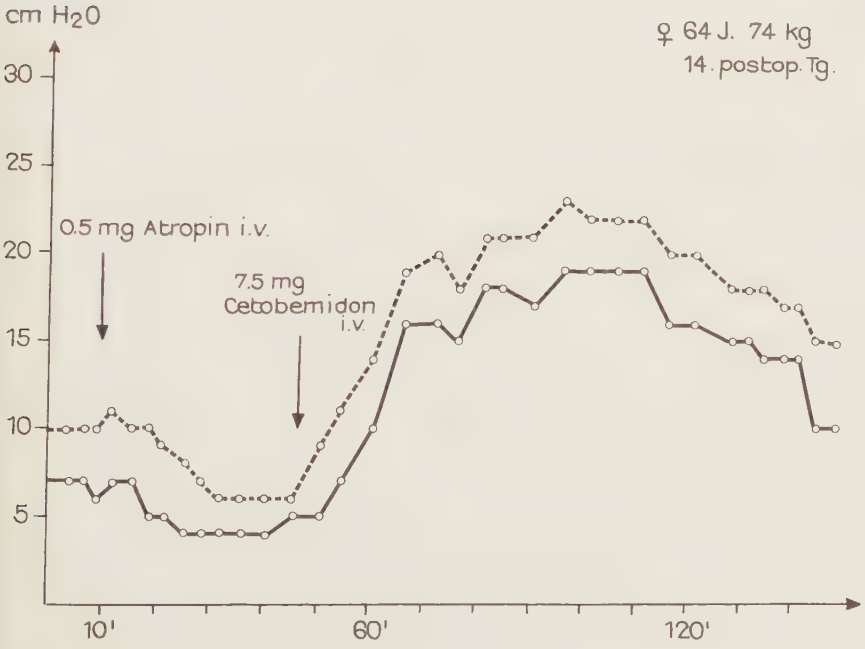

cm H_2O
♀ 49 J. 62 kg
7. postop. Tg.
7 mg Morphin i.v.
75 mg Pethidin i.v.
30
25
20
15
10
5
10'
60'
120'

47

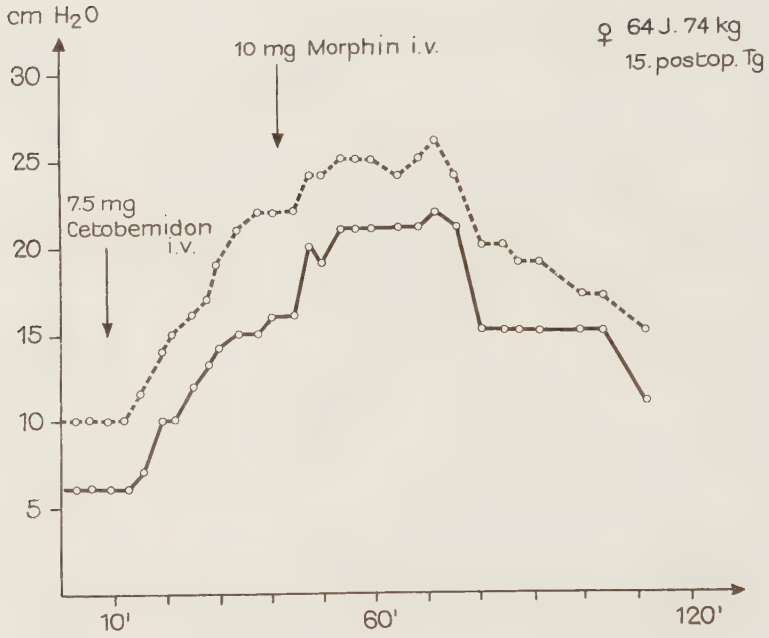

cm H_2O
♀ 64 J. 74 kg
11. postop. Tg.
0.5 mg Atropin i.v.
7.5 mg
Cetobemidon i.v.
30
25
20
15
10
5
10'
60'

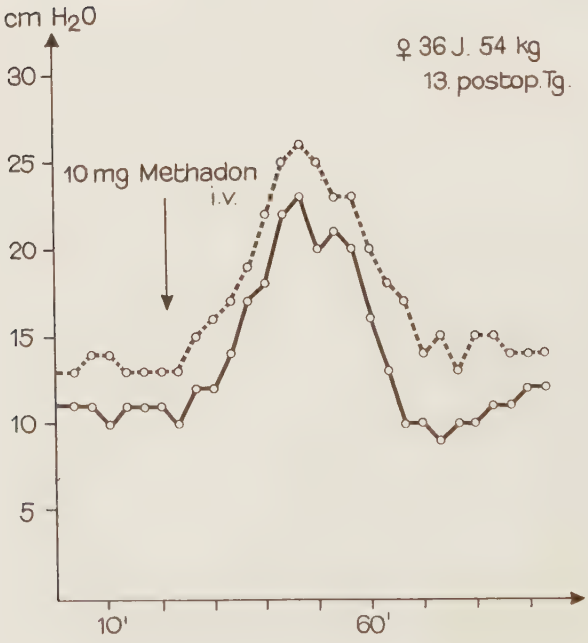

cm H_2O
0.5 mg Atropin i.v.
♀ 36 J. 54 kg
10. postop. Tg.
7.5 mg
Cetobemidon
i.v.
30
25
20
15
10
5
10'
60'
120'

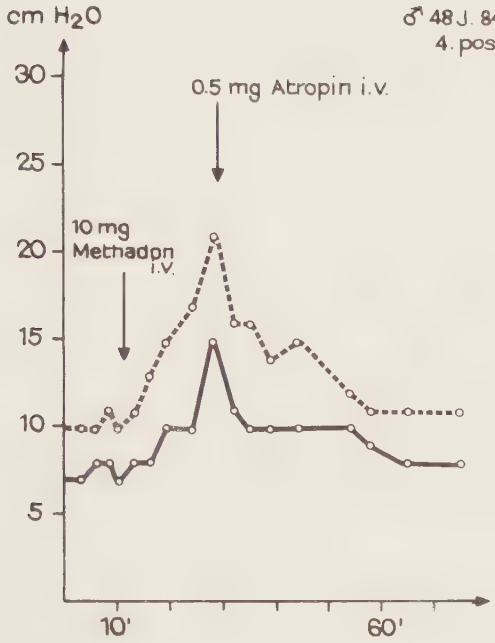
48


cm H_2O
♀ 64 J. 74 kg
14. postop. Tg.
0.5 mg Atropin i.v.
7.5 mg
Cetobemidon
i.v.
30
25
20
15
10
5
10'
60'
120'

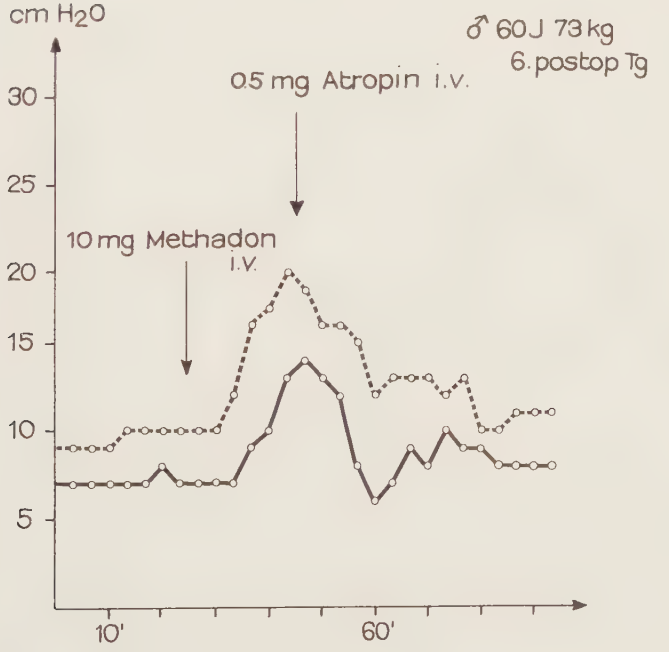
49


cm H_2O
30
25
20
15
10
5
10 mg Morphin i.v.
♀ 64 J. 74 kg
15. postop. Tg
7.5 mg
Cetobemidon
i.v.
10'
60'
120'


cm H_2O
30
25
20
15
10
5
♀ 36 J. 54 kg
13. postop. Tg.
10 mg Methadon
i.v.
10'
60'

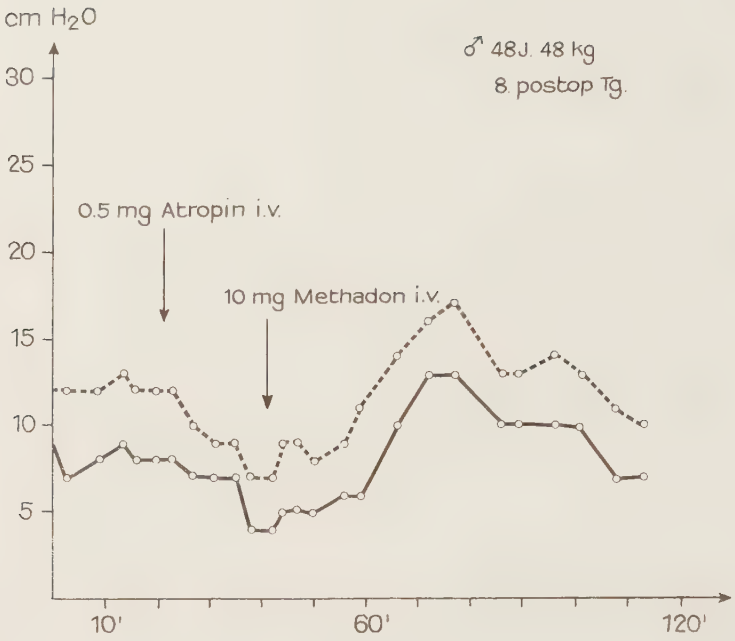

cm H_2O
♂ 48 J. 84 kg
4. postop. Tg
30
25
20
15
10
5
0.5 mg Atropin i.v.
10 mg
Methadon
i.v.
10'
60'

52

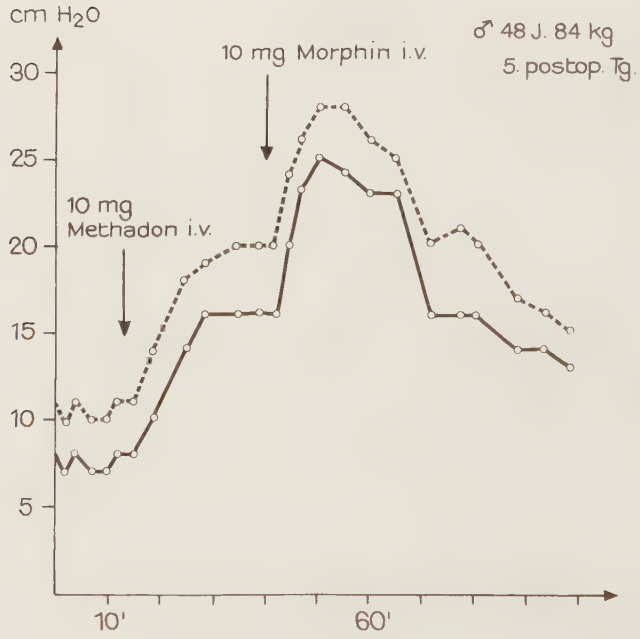

cm H_2O
♂ 60 J 73 kg
6. postop Tg
30
25
20
15
10
5
0.5 mg Atropin i.v.
10 mg Methadon
i.v.
10'
60'

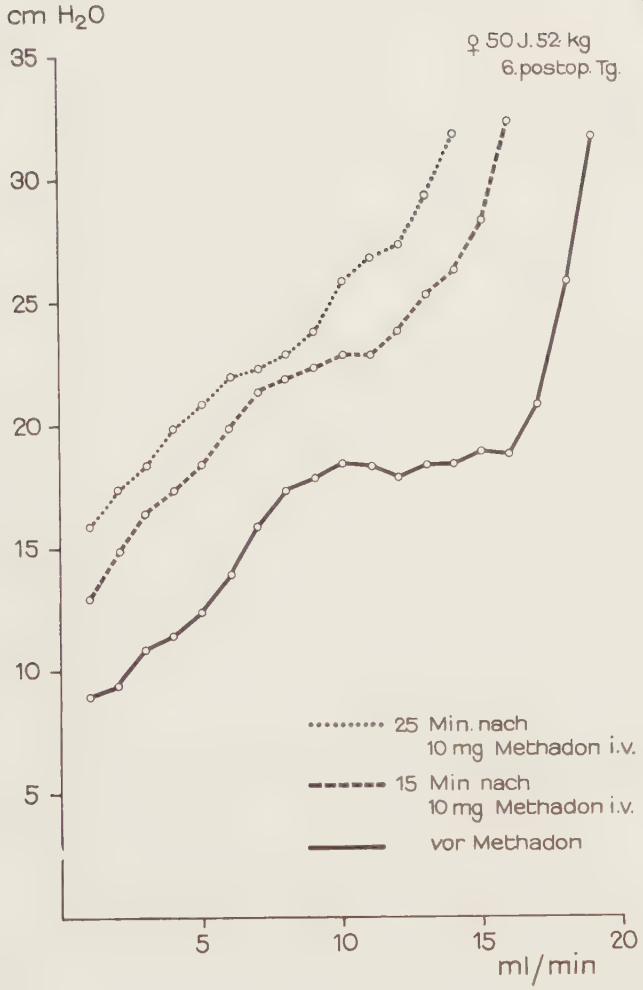
53

54


cm H_2O
♂ 48 J. 48 kg
8. postop Tg.
30
25
20
15
10
5
0.5 mg Atropin i.v.
10 mg Methadon i.v.
10'
60'
120'

55


cm H_2O
♂ 48 J. 84 kg
5. postop. Tg.
30
25
20
15
10
5
10 mg Morphin i.v.
10 mg
Methadon i.v.
10'
60'


cm H_2O
♀ 50 J. 52 kg
6. postop. Tg.
35
30
25
20
15
10
5
25 Min. nach
10 mg Methadon i.v.
15 Min nach
10 mg Methadon i.v.
vor Methadon
5
10
15
20
ml/min

L I T E R A T U R

1. Becky, R. : Neue Erfahrungen in der medikamentösen Geburtsleitung. Therap. M.Schr., 12 (1962), 134.

2. Böhnel, J., Stacher, A. : Klinische Erfahrungen mit einem neuen Spasmoanalgetikum. Wien. Med. Wschr. 111 (1961), 229-231.

3. Fleisch, A., Formanek, K., Habicht, E., Weis, W. : Ueber einige Spasmolytica vom Estertypus. Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 11 (1961), 1119-1126.

4. Hess, W. : Die Erkrankungen der Gallenwege und des Pankreas. Thieme, Stuttgart, (1961), p. 208.

5. Hess, W. : Operative Cholangiographie. Thieme, Stuttgart, (195 p. 5.

6. Karpinski, W. : Die Behandlung der Neurotoxikose im Säuglingsalter mit Phenothiazinen. Ther. Umschau 11 (1954), 100.

7. Kuschinsky, G., Lüllmann, H. : Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. Thieme, Stuttgart (1966), p. 38 und 127-129.

8. Lachaux, M. : Les antihistaminiques de synthèse. Rev. méd. Suisse Rom. 69 (1949), 264.

9. Levinson, F.S. : Dilatation of the choledochoduodenal sphincter induced by chlorpromazine. Gastroenterologia 92 (1959), 53

10. Lind, E. : Vergleichende Untersuchungen in der medikamentösen Geburtshilfe. Aerztl. Praxis 14 (1962), 512-513.

11. Linder, F., Vollmar, J. : Klinische Erfahrungen mit dem synthetischen Analgeticum Cliradon (Ciba 7115) mit vergleichenden Untersuchungen über seine Wirkung auf Atmung, Kreislauf und Wärmehaushalt. Klin. Wschr. 28, (1950), 684.

12. Lipchik, E.O. : The pharmacological effect of so-called morphine antagonists on the sphincter of Oddi. Inaugural-Dissertation, Basel (1958) p. 3.

13. Lorenzini, L. : Ricerche clinico-sperimentali sul Cliradon (Cloridrato dell' 1-metil-4-(m.ossi-fenil)-piperidin-4-etil-chetone) nuovo prodotto analgetico di sintesi. Acta anaesthesiol. (It.) 1 (1950) 316-337.

14. Mallet-Guy, Jacquemet, P., Liotta, D. : Intérêt de la duodenographie hypotonique dans le diagnostic des pancréatites chroniques. J. radiol. électrol. Fr. 41 (1960), 170-175.

15. Miller, H., Reckendorf, H.K. : Behandlung von Koliken der ableitenden Harnwege. Medico 1 (1964), 7.

16. Møller, K.O. : Pharmakologie als theoretische Grundlage einer rationellen Pharmakotherapie. Benno Schwabe, Basel/Stuttgart (1961) 330 und 477.

17. Moslener, C.-D. : Zur medikamentösen Verkürzung der Geburtsdauer. Med. Klin. 58 (1963) 1806-1810.

18. Schmidt, H.J. : Erfahrungen mit einem neuartigen Parasympathicolyticum in der Behandlung Ulkus- und Gastritiskranker. Z. ges. Inn. Med. 13 (1954) 615.

19. Stalport, J. : A propos d'une nouvelle méthode d'enregistrement débimetrique. Acta Chir. Belg. 62 (1963) 220-223.

20. Stalport, J., Nicolas, E., Demelenne, A., Horeczky, G. : Importance du test à la Myoplégine au cours de L'évaluation fonctionnelle du sphincter d'Oddi. Acta Chir. Belg. 57 (1958) 909.

21. Wellnöfer, H. : Neue Aspekte der medikamentösen Spasmolyse in Diagnostik und Therapie. Wien. Med. Wschr. 108 (1958) 306-310.

22. Wenzel, M. : Wirksame Schmerzbekämpfung. Aerztl. Praxis 12 (1960) 1699.